

AL



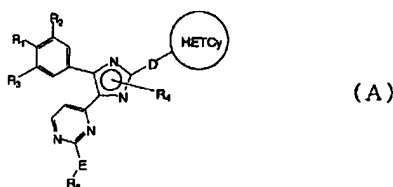
**PCT**

(10) 国際公開番号  
**WO 02/062792 A1**

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 国際特許分類: C07D 417/04, 417/14, A61K 31/4439, 31/4545, 31/506, A61P 43/00, 1/18, 11/00, 17/00, 1/04, 7/00, 7/04, 21/04, 35/00, 35/02, 25/14, 9/10, 13/12, 27/06, 9/04, 37/06, 29/00</p> <p>(21) 国際出願番号: PCT/JP02/00828</p> <p>(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 1 日 (01.02.2002)</p> <p>(25) 国際出願の言語: 日本語</p> <p>(26) 国際公開の言語: 日本語</p> <p>(30) 優先権データ: 特願 2001-27570 2001 年 2 月 2 日 (02.02.2001) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,</p> | <p>LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大川 滋紀 (OHKAWA, Shigenori) [JP/JP]; 〒569-1121 大阪府 高槻市 真上町 6 丁目 4 5 番 2 0 号 Osaka (JP). 成尾 憲一 (NARUO, Kenichi) [JP/JP]; 〒669-1535 兵庫県 三田市 南が丘 1 丁目 1 番 2 号 Hyogo (JP). 見渡 誠司 (MIWATASHI, Seiji) [JP/JP]; 〒563-0056 大阪府 池田市 栄町 8 番 1 0-2 0 1 号 Osaka (JP). 木村 宏之 (KIMURA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒590-0975 大阪府 堺市 大浜中町 1 丁 2 番 2 0 号 8 0 8 Osaka (JP). 河本 朋広 (KAWAMOTO, Tomohiro) [JP/JP]; 〒567-0851 大阪府 茨木市 真砂 1 丁目 2 0-1 5 メゾン真砂 2 0 2 号 Osaka (JP).</p> |
|--|--|

〔続葉有〕

(54) 発明の名称: JNK阻害剤

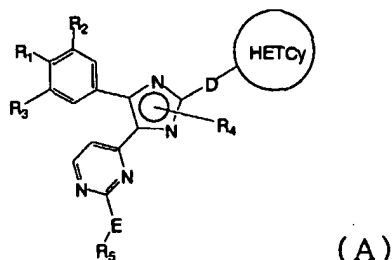


**(57) Abstract:** A c-Jun N-terminal kinase inhibitor which contains an azole compound (I) substituted by a substituted nitrogenous aromatic group (provided that the compound (I) is not any of the compounds represented by the general formula), (A) a salt thereof, or a prodrug thereof.

(57) 要約:

置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物 (I) (但し、一

般式：



で示される化合物を除く) もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する c-  
Jun N末端キナーゼ阻害剤に関する。

**WO 02/062792 A1**



(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044  
大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村  
大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## JNK阻害剤

## 技術分野

本発明は、優れたc-Jun N末端キナーゼ (N-Terminal kinase、以下JNKと略記する) 阻害作用を有する化合物などに関する。詳細  
5 には、JNK阻害作用に基づくサイトカイン産生阻害作用などによるサイトカイン媒介疾患予防・治療作用を有する置換アゾール系化合物に関する。

## 背景技術

JNKは、外界からの刺激を核内に伝達する情報伝達系に介在するmitogen Activated Proteinキナーゼ (MAPK) の一員である  
10 。JNKは、AP-1の転写調節因子であるc-JunのN末端をリン酸化することにより、その転写活性を増大させることが知られている (S. Gupta, T. Barrett, A. J. Whitmarsh, J. Cavanagh, H. K. Sluss, B. Derijard, and R. J. Davis, エンボ ジャーナル(EMBO J.), 15, 2760-2770(1996), A. Minden, and M. Karin, バイオケミカ エット バイオフィジカ アクタ(Biochemica et Biophysica Acta), 1333, F85(1997))。つまり、JNKの阻害剤はAP-1に依存した  
15 炎症および免疫性の因子の発現を抑制すると考えられ、慢性関節リウマチなどの炎症性疾患や神経変性疾患の治療薬となる可能性がある (J. L. Swantek, M. H. Cobb, and T. D. Geppert, モレキュラー セル バイオロジー(Mol. Cell. Biol.) 1997, 17, 6274, A. C. Maroney, M. A. Glicksman, A. N. Basma, K. M. Walton, E. Knight Jr, C. A. Murphy, B. A. Bartlett, J. P. Finn, T. Angel es, Y. Matsuda, N. T. Neff, and C. A. Dionne, ジャーナル オブ ニューロサイエンス(J. Neurosci.), 1998, 18, 104)。

また、虚血/再灌流時の心筋細胞のアポトーシスにc-Junが関与している  
25 ことが示唆されており、JNKが心筋梗塞や心不全などの循環器疾患治療薬になる可能性が示唆されている (T.-L. Yue, X.-L. Ma, X. Wang, A. M. Romanic, G.-l. Liu, C. Loudon, J.-L. Gu, S. Kumar, G. Poste, R. R. Ruffolo Jr, and G. Z. Feuerstein, Circ. Res., 82, 166(1998))。

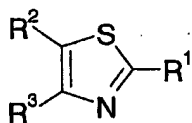
かかるJNKの阻害作用を有するとして、オキシインドール誘導体がWO 00/64872に、ウラシル誘導体がWO 00/75118にそれぞれ記載されている。

一方、ピリジルーアゾール系化合物およびピリミジニルーアゾール系化合物としては以下に示す化合物が知られている。

イミダゾール系化合物としては、特表平7-50317号公報(WO 93/14081)に、サイトカイン阻害作用を有する化合物が記載されている。オキサゾール誘導体としては、特表平9-505055号公報(WO 95/13067)にサイトカイン阻害作用を有する化合物が記載されている。ピロール誘導体としては、特表平11-510511号公報(WO 97/05878)にサイトカイン阻害作用およびグルカゴン拮抗作用を有する化合物が記載されている。

また、チアゾール系化合物としては、以下の化合物などが知られている。

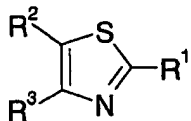
1) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、トロンボキサン $A_2$  (TXA $_2$ ) 合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式



〔式中、R<sup>1</sup>はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基として低級アルキル、フェニル、アセチルあるいは低級アルコキシカルボニルアセチルを1または2個有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級アルコキシカルボニルを有していてもよいアルキル基または置換基としてカルボキシル、2-カルボキシエテニルあるいは2-カルボキシ-1-プロペニルを有していてもよいフェニル基を、R<sup>2</sup>は置換基として低級アルキルを有していてもよいピリジル基を、R<sup>3</sup>は置換基として低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロゲンまたはメチレンジオキシを有していてもよいフェニル基を示す。〕で表される1, 3-チアゾール誘導体またはその塩(特開昭60-58981号公報)。



2) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用  
を有する、式

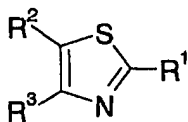


5

〔式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール  
基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基またはアミ  
ノ基を、R<sup>2</sup>はアルキル基で置換されていてもよいピリジル基を、R<sup>3</sup>は置換基を  
有していてもよいフェニル基を示す。〕で表される1,3-チアゾール誘導体ま  
たはその塩（特開昭61-10580号公報）。

10

3) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用  
を有する、式

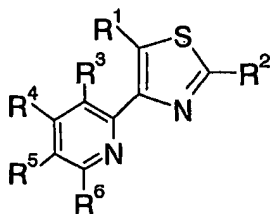


15

〔式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール  
基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基またはアミ  
ノ基を、R<sup>2</sup>はアルキル基で置換されていてもよいピリジル基を、R<sup>3</sup>は置換基を  
有していてもよいアリール基を示す。〕で表される1,3-チアゾール誘導体ま  
たはその塩（USP 4,612,321）。

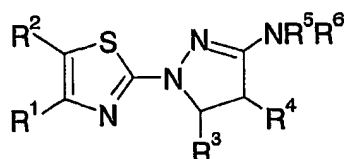
20

4) 胃酸分泌阻害作用を有する、式



〔式中、 $R^1$ は置換されていてもよいフェニル、 $R^2$ は $C_{1-6}$ アルキルまたは $(CH_2)_nAr$ 、 $n$ は $0 \sim 2$ 、 $Ar$ は置換されていてもよいフェニル、 $R^3$ は水素または $C_{1-4}$ アルキル、 $R^4$ は水素、 $C_{1-4}$ アルキルなど、 $R^5$ は水素または $C_{1-4}$ アルキル、 $R^6$ は水素、 $C_{1-4}$ アルキルなどを示す。〕で表される化合物またはその塩（特表平7-503023号公報、WO93/15071）。

5) 抗炎症剤、抗アレルギー剤である式

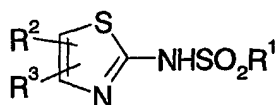


10

〔式中、 $R^1$ はピリジルなど、 $R^2$ はフェニルなど、 $R^3$ 及び $R^4$ は水素またはメチル、 $R^5$ はメチルなど、 $R^6$ は水素、メチルなどを示す。〕で表される化合物またはその塩（DE-A-3601411）。

6) 抗炎症、解熱、鎮痛、抗アレルギー作用を有する、式

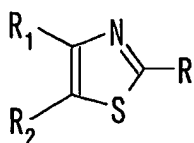
15



〔式中、 $R^1$ はハロゲンで置換された低級アルキル、 $R^2$ はピリジルなど、 $R^3$ はフェニルなどを示す。〕で表される化合物またはその塩（特開平5-70446号公報）。

20

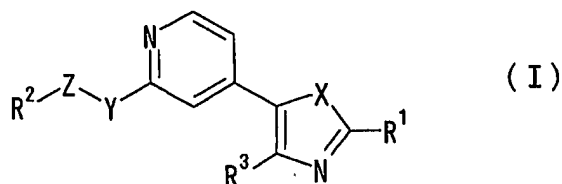
7)  $TNF-\alpha$ の選択的産生阻害作用及び／または $IFN-\gamma$ の産生阻害作用を有する、式



〔式中、Rは低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアリル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基などであり、R<sub>1</sub>は低級アルキル基などで置換されていてもよいシクロアルキル基であり、

5 R<sub>2</sub>は置換基されていてもよいアリール基などを示す。〕で表されるチアゾール化合物またはその医薬上許容しうる塩（特開平11-49762号公報）。

8) アデノシンA<sub>3</sub>受容体拮抗作用、p38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- $\alpha$ 産生阻害作用を有する化合物として、N-オキシド化されていてもよい式



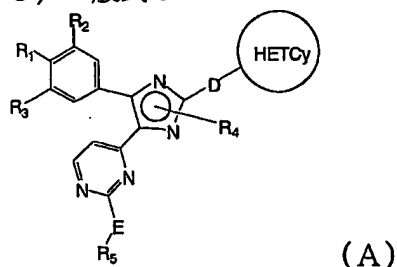
10

〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、R<sup>3</sup>は水素原子、置換基を有して

15 てもよいピリジル基または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Xは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式NR<sup>4</sup>（式中、R<sup>4</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示す）で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。〕で表される

20 化合物またはその塩（WO00/64894）。

9) 一般式：



[式中、

$R_1$ は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ または $-CH_3$ であり

$R_2$ は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ または $-CH_3$ であり

5

$R_3$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ または $-CH_2CH_3$ であり、

$R_4$ は、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）で置換されていてもよい $-C_{1-4}$ アルキル（

10 例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチルおよび*tert*-ブチルなど）であり（具体的には、プロピル、シクロプロピルメチルなどが挙げられる）、

$R_5$ は、 $-C_{1-4}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチルおよび*tert*-ブチルなど）または $-C_{3-7}$ シクロア

15 ルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）であり（具体的には、エチル、シクロプロピル、シクロヘキシルなどが挙げられる）、該 $-C_{1-4}$ アルキルはフェニルで置換されていてもよく、

$D$ は、結合手または1～3個の炭素原子を有するアルキル鎖であり、

$E$ は、 $-NH-$ または $-NH_2^+$ であり、

20  $HETC_y$ は、少なくとも1個のN原子を含み、1～2個の追加のN原子および0～1個のOまたはS原子を含んでいてもよく、 $-C_{1-4}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチルおよび*tert*-ブチルなど）または $-C(O)-O-CH_2$ フェニルで置換されていてもよい4～10員非芳香族複素環基（例えば、ピロリジニルおよびピペリジニル基な  
25 どが挙げられ、特に好ましくは、4-ピペリジニル基である）である（具体的には、4-ピペリジニル基、N-メチル-4-ピペリジニル基、N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジニル基が挙げられる）]で示される化合物またはその医薬的に許容可能な塩（WO 01/91749）。

上記の文献は、いずれも、本明細書中に参考として援用される。

上記の通り、JNKはc-Junのリン酸化によって種々の生理作用を示すが、c-Junの過剰な活性化に基づく種々の疾患（例えば、慢性関節リウマチや心虚血、脳虚血など）の予防薬および治療薬として、作用効果、持続性、安全性などの点でより満足のいくJNK阻害剤の開発が切望されている。

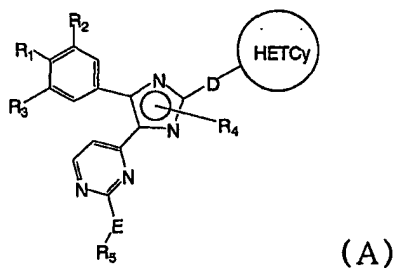
#### 発明の開示

本発明の目的は、c-Junの過剰な活性化に基づく種々の疾患（例えば、慢性関節リウマチや心虚血、脳虚血など）の予防薬および治療薬として、作用効果、持続性、安全性などの点でより満足のいくJNK阻害剤の提供である。

- 10 本発明者らは、種々検討した結果、アゾール骨格の特定の位置が、置換基を有する含窒素芳香族基で置換されていることに化学構造上の特異性を有するアゾール化合物（但し、上記の文献（WO 01/91749）に記載の化合物は除く）（以下、化合物（I）と略記する場合がある）は、その特異的な化学構造に基づいて予想外にも優れたJNK阻害作用などを有し、かつこれを含有する剤が安定性などの医薬品としての性質においても優れており、医薬として十分満足できる
- 15 ものであることを初めて見出し、これらの知見に基づいて、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下の〔1〕～〔41〕に関する。

〔1〕 置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物（I）（但し、一般式：



〔式中、

R<sub>1</sub>は、-F、-Cl、-Br、-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>または-CH<sub>3</sub>であり

25 、

$R_2$ は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ または $-CH_3$ であり、

$R_3$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ または $-CH_2CH_3$ であり、

5  $R_4$ は、 $-C_{3-7}$ シクロアルキルで置換されていてもよい $-C_{1-4}$ アルキルであり、

$R_5$ は、 $-C_{1-4}$ アルキルまたは $-C_{3-7}$ シクロアルキルであり、該 $-C_{1-4}$ アルキルはフェニルで置換されていてもよく、

$D$ は、結合手または1～3個の炭素原子を有するアルキル鎖であり、

10  $E$ は、 $-NH-$ または $-NH_2^+-$ であり、

$HETC_y$ は、少なくとも1個のN原子を含み、1～2個の追加のN原子および

0～1個のOまたはS原子を含んでいてもよく、 $-C_{1-4}$ アルキルまたは $-C($

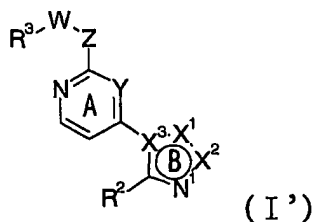
$O)-O-CH_2$ フェニルで置換されていてもよい4～10員非芳香族複素環基

である]で示される化合物を除く)もしくはその塩またはそのプロドラッグを含

15 有するc-Jun N末端キナーゼ阻害剤。

〔2〕 含窒素芳香族基が4-ピリジル基または4-ピリミジニル基である上記〔1〕記載の剤。

〔3〕 アゾール化合物(I)が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $N^1$ は置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

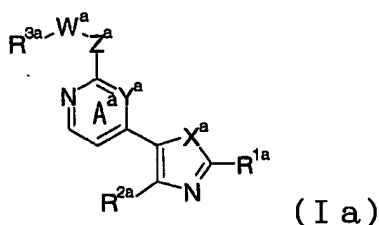
$X^1$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子、②酸素原子、③硫黄原子または④置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

25  $X^2$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子、②酸素原子、③

**WO 02/062792**

**PCT/JP02/00828**

〔４〕 化合物（Ｉ'）が、Ｎ-オキシド化されていてもよい式



- 5 〔式中、 $X^a$ は①酸素原子、②硫黄原子または③置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

$A^a$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$Y^a$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

- 10  $Z^a$ は結合手、 $-NR^{4a}-$  ( $R^{4a}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

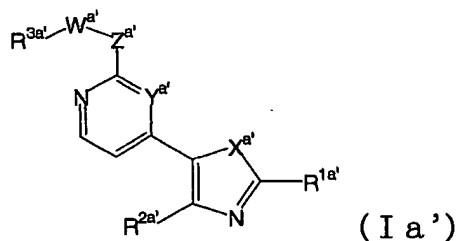
$W^a$ は結合手または置換基を有していてもよい２価の炭化水素基を、

$R^{1a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

- 15  $R^{2a}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3a}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物である上記〔３〕記載の剤。

〔５〕 化合物（Ｉ'）が、Ｎ-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $X^{a'}$ は①酸素原子または②硫黄原子を、



$Y^{a'}$  は炭素原子または窒素原子を、

$Z^{a'}$  は結合手、 $-NR^{4a'}$  ( $R^{4a'}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

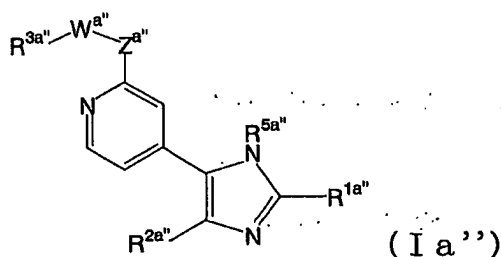
$W^{a'}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

5  $R^{1a'}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2a'}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3a'}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表される化合物である上記〔3〕記載の剤。

10 〔6〕 化合物 (I') が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、

15  $Z^{a''}$  は結合手、 $-NR^{4a''}$  ( $R^{4a''}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^{a''}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1a''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

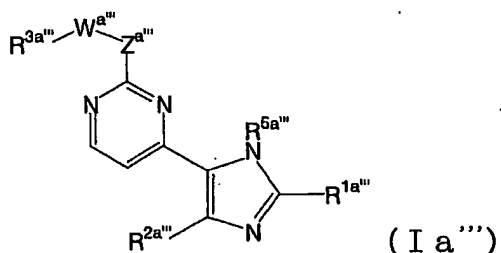
20  $R^{2a''}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3a''}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{5a''}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表される化合物である上記〔3〕記載の剤

25 。

〔7〕 化合物 (I') が、N-オキシド化されていてもよい式



5 〔式中、

$Z^{a'''}$  は結合手、 $-NR^{4a'''}-$  ( $R^{4a'''}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を

$W^{a'''}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

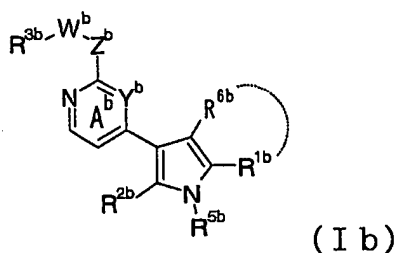
10  $R^{1a'''}$  は水素原子、非芳香族複素環基を含まない置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2a'''}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3a'''}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

15  $R^{5a'''}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表される化合物である上記〔3〕記載の剤

〔8〕 化合物 (I') が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $A^b$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$Y^b$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

5  $Z^b$ は結合手、 $-NR^{4b}-$  ( $R^{4b}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^b$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1b}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2b}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

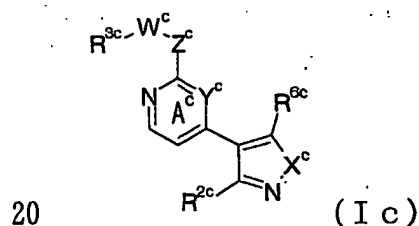
10  $R^{3b}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{6b}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

15  $R^{8b}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を示し、

$R^{1b}$ と $R^{6b}$ は互いに結合して環を形成してもよい。〕で表される化合物である  
上記〔3〕記載の剤。

〔9〕 化合物 (I') が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $A^c$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$X^c$ は①酸素原子、②硫黄原子または③置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

25  $Y^c$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子

を、

$Z^{\circ}$ は結合手、 $-NR^{4^{\circ}}-$  ( $R^{4^{\circ}}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^{\circ}$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

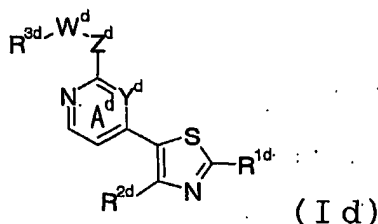
5  $R^{2^{\circ}}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3^{\circ}}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{6^{\circ}}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を示す。]

10 で表される化合物である上記〔3〕記載の剤。

〔10〕 化合物(I')が、N-オキシド化されていてもよい式



15 〔式中、 $A^d$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$Y^d$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

$Z^d$ は結合手、 $-NR^{4^d}-$  ( $R^{4^d}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

20  $W^d$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

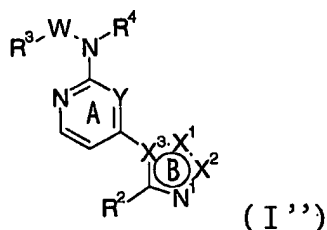
$R^{1^d}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2^d}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3^d}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい

25 複素環基を示す。〕で表される化合物である上記〔3〕記載の剤。

〔11〕 化合物 (I') が、N-オキシド化されていてもよい式



- 5 〔式中、N<sup>1</sup>は置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、  
 X<sup>1</sup>は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子、②酸素原子、③  
 硫黄原子または④置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、  
 X<sup>2</sup>は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子、②酸素原子、③  
 硫黄原子または④置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、
- 10 X<sup>3</sup>は①炭素原子または②窒素原子を示し、  
 (1) X<sup>1</sup>が酸素原子または硫黄原子の場合、X<sup>2</sup>は置換基または水素原子を有し  
 てもよい炭素原子でかつX<sup>3</sup>は炭素原子で、N<sup>1</sup>は窒素原子を、  
 (2) X<sup>1</sup>が置換基または水素原子を有する窒素原子でかつX<sup>3</sup>が炭素原子の場合  
 、X<sup>2</sup>は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子で、N<sup>1</sup>は窒素原子を
- 15 、  
 (3) X<sup>1</sup>およびX<sup>3</sup>が窒素原子の場合、X<sup>2</sup>は置換基または水素原子を有してい  
 てもよい炭素原子で、N<sup>1</sup>は窒素原子を、  
 (4) X<sup>1</sup>が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつX<sup>2</sup>が酸素  
 原子または硫黄原子の場合、X<sup>3</sup>は炭素原子で、N<sup>1</sup>は窒素原子を、
- 20 (5) X<sup>1</sup>が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつX<sup>3</sup>が炭素  
 原子の場合、N<sup>1</sup>またはX<sup>2</sup>のどちらか一方は窒素原子、他方は置換基または水素  
 原子を有する窒素原子を、  
 (6) X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ  
 X<sup>3</sup>が炭素原子の場合、N<sup>1</sup>は置換基または水素原子を有する窒素原子を、
- 25 (7) X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ

$X^3$ が窒素原子の場合、 $N^1$ は窒素原子を示し、

A環はさらに置換基を有していてもよく、

B環は芳香環を、

Yは①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を

5 、

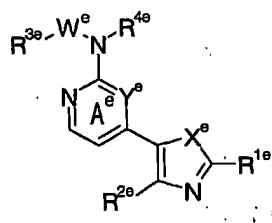
Wは結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^2$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

10  $R^4$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物である上記〔3〕記載の剤。

〔12〕 化合物(I'')が、N-オキシド化されていてもよい式



15

〔式中、 $A^e$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$X^e$ は①酸素原子、②硫黄原子または③置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子、

$Y^e$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子

20 を、

$W^e$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^1$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^2$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

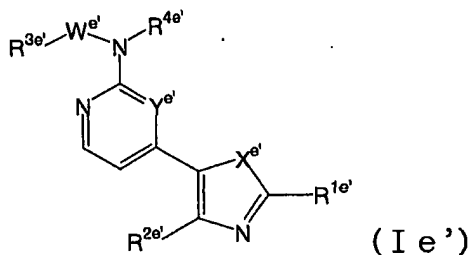
25  $R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい

複素環基を、

$R^{4e}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物である上記〔11〕記載の剤。

〔13〕 化合物 (I'') が、N-オキシド化されていてもよい式

5



〔式中、 $X^{e'}$  は①酸素原子または②硫黄原子、

$Y^{e'}$  は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子あるいは窒素原子を

10

$W^{e'}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1e'}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2e'}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

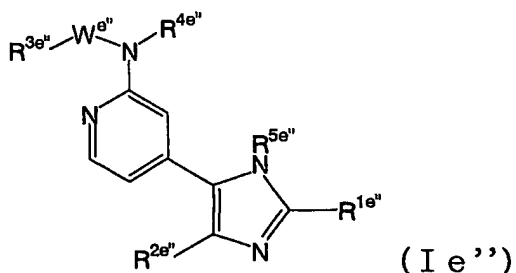
15

$R^{3e'}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4e'}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物である上記〔11〕記載の剤。

〔14〕 化合物 (I'') が、N-オキシド化されていてもよい式

20



〔式中、

$W^{e''}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1e''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2e''}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

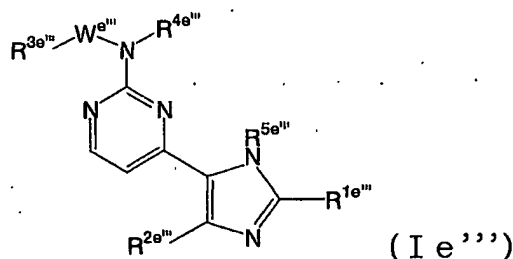
$R^{3e''}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4e''}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

$R^{5e''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物である上記〔11〕記載の剤

。

〔15〕 化合物 ( $I''$ ) が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、

$W^{e'''}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1e'''}$  は水素原子、非芳香族複素環基を含まない置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2e'''}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

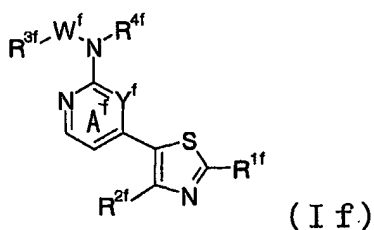
$R^{3e'''}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4e'''}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、



$R^{5e''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物である上記〔11〕記載の剤。

〔16〕 化合物 (I'') が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $A^f$  環はさらに置換基を有していてもよく、

$Y^f$  は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

$W^f$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

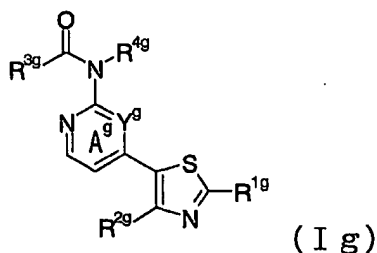
$R^{1f}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2f}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3f}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4f}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物である上記〔11〕記載の剤。

〔17〕 化合物 (I'') が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、A<sup>g</sup>環はさらに置換基を有していてもよく、

Y<sup>g</sup>は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

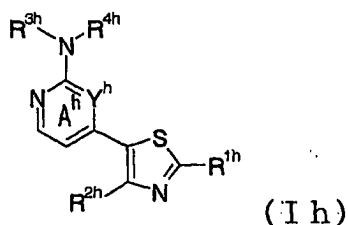
R<sup>1g</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

R<sup>2g</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、

R<sup>3g</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

R<sup>4g</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物である上記〔11〕記載の剤。

〔18〕 化合物(I'')が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、A<sup>h</sup>環はさらに置換基を有していてもよく、

Y<sup>h</sup>は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

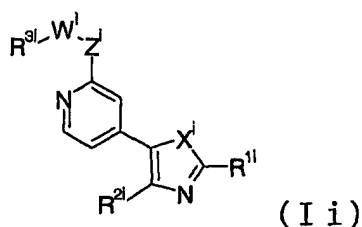
R<sup>1h</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

R<sup>2h</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、

R<sup>3h</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

R<sup>4h</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物である上記〔11〕記載の剤。

〔19〕 化合物(I')が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、X<sup>i</sup>は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

- 5     Z<sup>i</sup>は結合手、-NR<sup>4i</sup>- (R<sup>4i</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

W<sup>i</sup>は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、

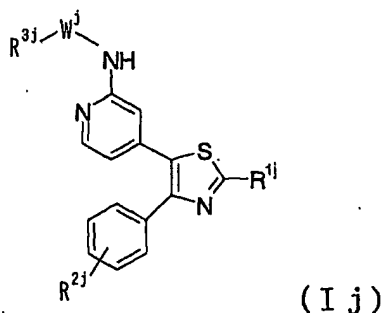
R<sup>1i</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

- 10    R<sup>2i</sup>は、置換基を有していてもよいピリジル基または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

R<sup>3i</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物である上記〔3〕記載の剤。

〔20〕 化合物(I')が、N-オキシド化されていてもよい式

15



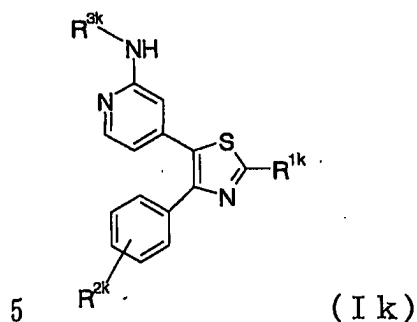
〔式中、W<sup>j</sup>は結合手、置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

- 20    R<sup>1j</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

R<sup>2j</sup>は水素原子または置換基を、

$R^{3j}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)で表される化合物である上記〔3〕記載の剤。

〔21〕 化合物(I')が、N-オキシド化されていてもよい式

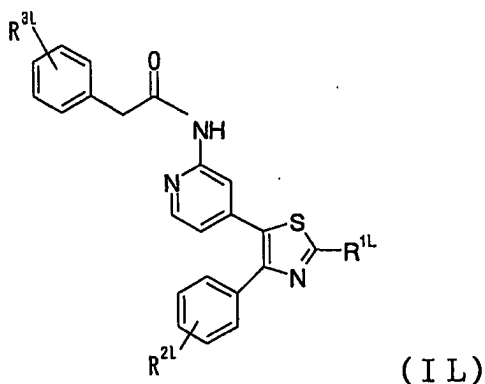


〔式中、 $R^{1k}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2k}$ は水素原子または置換基を、

10  $R^{3k}$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)で表される化合物である上記〔3〕記載の剤。

〔22〕 化合物(I')が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $R^{1L}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、 $R^{2L}$ は水素原子または置換基を、 $R^{3L}$ は水素原子または置換基を示す。)で表さ

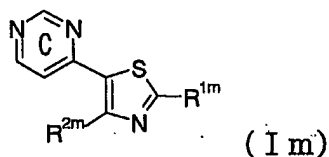
れる化合物である上記〔3〕記載の剤。

〔23〕 c-Jun関連疾患の予防・治療剤である上記〔1〕記載の剤。

〔24〕 c-Jun N末端キナーゼ関連疾患の予防・治療剤である上記〔1〕記載の剤。

- 5 〔25〕 急性膵炎、慢性膵炎、成人呼吸困難症候群、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、重症筋無力症、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カボジ肉腫、消耗性疾患、ハンチントン病、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血
- 10 、血管新生緑内障、幼児性血管腫、血管増殖、心肥大、異常免疫応答、発熱、細胞老化またはアポトーシス関連疾患の予防・治療剤である上記〔1〕記載の剤。

〔26〕 N-オキシド化されていてもよい式



15

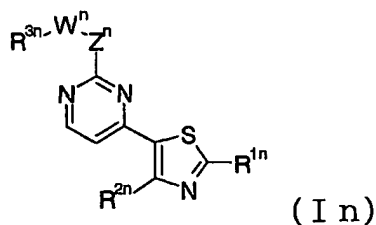
〔式中、C環は置換基を有していてもよい4-ピリミジニル基を、

R<sup>1m</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

R<sup>2m</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物または

20 その塩。

〔27〕 化合物 (Im) が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $Z^n$ は結合手、 $-NR^{4n}-$  ( $R^{4n}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^n$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1n}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していて

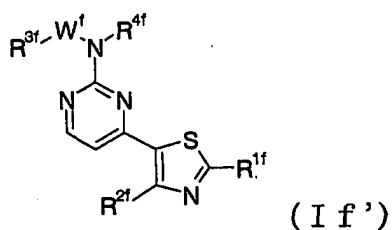
5 もよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2n}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3n}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される上記〔26〕記載の化合物。

〔28〕  $W^n$ および $Z^n$ がともに結合手である上記〔27〕記載の化合物。

10 〔29〕 化合物(I m)が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $W^f$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

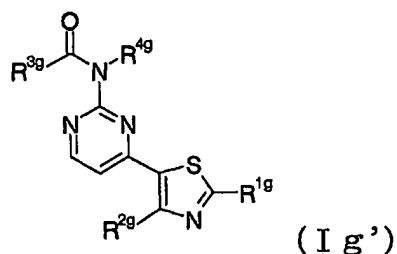
15  $R^{1f}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2f}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3f}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

20  $R^{4f}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される上記〔26〕記載の化合物。

〔30〕 化合物(I f')が、N-オキシド化されていてもよい式



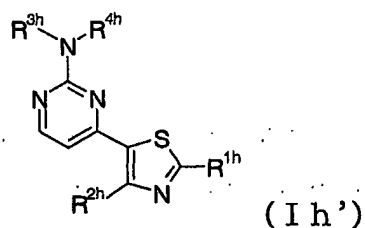
〔式中、 $R^{1g}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

5  $R^{2g}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3g}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4g}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される上記〔29〕記載の化合物。

10 〔31〕 化合物 ( I f' ) が、N-オキシド化されていてもよい式



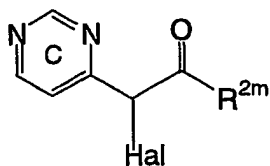
〔式中、 $R^{1h}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

15  $R^{2h}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3h}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4h}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される上記〔29〕記載の化合物。

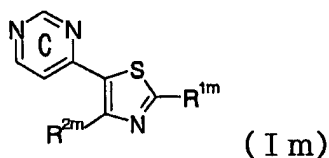
20 〔32〕 式



〔式中、C環は、置換基を有していてもよい4-ピリミジニル基を、

Halはハロゲンを、

- 5 R<sup>2m</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す〕で表される化合物またはその塩と、式R<sup>1m</sup>CSNH<sub>2</sub>〔式中、R<sup>1m</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、
- 10 N-オキシド化されていてもよい式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法

15 。

〔33〕 上記〔26〕に記載の化合物のプロドラッグ。

〔34〕 上記〔26〕に記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

- 〔35〕 哺乳動物に対して、置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするc-Jun N末端キナーゼ阻害方法。
- 20

〔36〕 哺乳動物に対して、置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする急性膵炎、慢性膵炎、成人呼吸困難症候群、強皮症、深在性紅斑

- 25 性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性好中球減少



症、血小板減少症、重症筋無力症、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カボジ肉腫、消耗性疾患、ハンチントン病、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血、血管新生緑内障、幼児性血管腫、血管増殖、心肥大、異常免疫応答、発熱、

5 細胞老化またはアポトーシス関連疾患の予防・治療方法。

〔37〕 c-Jun N末端キナーゼ阻害剤を製造するための置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物（I）もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

〔38〕 急性膵炎、慢性膵炎、成人呼吸困難症候群、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、重症筋無力症、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カボジ肉腫、消耗性疾患、ハンチントン病、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血、血管新生緑内障、幼児性血管腫、血管増殖、心肥大、異常免疫応答、発熱、細胞老化またはアポトーシス関連疾患の予防・治療剤を製造するための置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物（I）もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

〔39〕 置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物（I）もしくはその塩またはそのプロドラッグと、①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬、⑥ p38MAPキナーゼ阻害薬および⑦TNF- $\alpha$ 産生阻害薬から選ばれる1種または2種以上の薬物とを組み合わせる医薬。

〔40〕 急性膵炎、慢性膵炎、成人呼吸困難症候群、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、重症筋無力症、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カボジ肉腫、消耗性疾患、ハンチントン病、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血、血管新生緑内障、幼児性血管腫、血管増殖、心肥大、異常免疫応答、発熱、細

胞老化またはアポトーシス関連疾患の予防・治療剤である上記〔39〕の医薬。

〔41〕 哺乳動物に対して、置換基を有する含窒素芳香族基で置換された有効量のアゾール化合物（I）もしくはその塩またはそのプロドラッグと、①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬、⑥p38MAPキナーゼ阻害薬および⑦TNF- $\alpha$ 産生阻害薬から選ばれる1種または2種以上の有効量の薬物とを併用して投与することを特徴とする急性膵炎、慢性膵炎、成人呼吸困難症候群、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、重症筋無力症、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カボジ肉腫、消耗性疾患、ハンチントン病、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血、血管新生緑内障、幼児性血管腫、血管増殖、心肥大、異常免疫応答、発熱、細胞老化またはアポトーシス関連疾患の予防・治療方法。

本発明において、「A環」、「A<sup>a</sup>環」、「A<sup>b</sup>環」、「A<sup>c</sup>環」、「A<sup>d</sup>環」、「A<sup>e</sup>環」、「A<sup>f</sup>環」、「A<sup>g</sup>環」および「A<sup>h</sup>環」がさらに有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル、カルボキシC<sub>2-6</sub>アルケニル（例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アントリル等）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-8</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ（例、エトキシカルボニルメチルオキシ等）、ヒドロキシ、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ（例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等）、C<sub>7-18</sub>アラールキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）、メルカプト、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-8</sub>アルキルチオ、C<sub>6-14</sub>アリールチオ（例、フェ

- ニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等)、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ (例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ (例、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等)、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ (例、ジフェニルアミノ等)、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ- $C_{1-6}$ アルキル (例、カルボキシメチル、カルボキシエチル等)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニル等)、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジロキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル等)、5又は6員複素環-カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、モノ-又はジ-5又は6員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル

等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ (例、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、モノ-またはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、ニコチノイルオキシ、イソニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基 (例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-

ベンゾ [b] チェニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等)、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイルまたはこれらの置換基が2個以上(例、2~3個)が結合した基などが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル(例、ビニル、プロベニル、イソプロベニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル等)等が挙げられる。具体例としては、ビニル、プロベニル、3, 3, 3-トリフルオロプロベニル、2-ブテン-1-イル、4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル(例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イル等)等が挙げられる。具体例としては、プロパルギル、2-ブチン-1-イル、4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5, 5, 5-トリフルオロ-

4-ベンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等）等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

10 前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-8</sub>アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC<sub>1-8</sub>アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

20 前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-8</sub>アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC<sub>1-8</sub>アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

25 前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒

素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ等が挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

- 5 前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、 $C_{6-14}$ アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アントリル等）、 $C_{1-6}$ アルキル
- 10 -カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ビバロイル等）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベン
- 15 ゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、オキソ等が挙げられる。該「5ないし7員飽和環状アミノ」は、これらの置換基で1ないし3個置換されていることが好ましい。

- 本発明において、「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」
- 20 としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基（例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等）等が挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

- 「アルキル」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペン
- 25 チル、ヘキシル等）等が好ましい。

「アルケニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等

) 等が好ましい。

「アルキニル」としては、例えば  $C_{2-8}$  アルキニル (例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等) 等が好ましい。

5 「シクロアルキル」としては、例えば  $C_{3-8}$  シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等) 等が好ましい。

「アリール」としては、例えば  $C_{6-14}$  アリール (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、10、2-アントリル等) 等が好ましい。

「アラルキル」としては、例えば  $C_{7-16}$  アラルキル (例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等) 等が好ましい。

15 「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばオキシ、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル、カルボキシ  $C_{2-6}$  アルケニル (例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{6-14}$  アリール (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アントリル等)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$  アルコキシ (例、エトキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$  アリールオキシ (例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等)、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ (例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等)、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{6-14}$  アリールチオ (例、フェニルチオ、25



- 1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等)、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ (例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ (例、シクロベンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等)、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ (例、ジフェニルアミノ等)、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ- $C_{1-6}$ アルキル (例、カルボキシメチル、カルボキシエチル等)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロベンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニル等)、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジロキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル等)、5又は6員複素環-カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジーン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、モノ-又はジ-5又は6員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、

$C_{1-6}$ アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、  
 $C_{6-14}$ アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、  
 2-ナフチルスルホニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル (例、フェニル  
 5 スルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、ホ  
 ルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ、プロ  
 ピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミ  
 ノ (例、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ等  
 )、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルア  
 ミノ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ  
 10 、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボ  
 ニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、  
 エチルスルホニルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ (例、フェニル  
 スルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルア  
 ミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオ  
 15 キシ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチ  
 ルカルボニルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカ  
 ルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブ  
 トキシカルボニルオキシ等)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、  
 メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル  
 20 -カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイ  
 ルオキシ等)、モノ-またはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ (例、フ  
 ェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、ニコチノイルオ  
 キシ、イソニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環  
 状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基 (例、2-チエニル、3-チエニル、  
 25 2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4  
 -キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリ  
 ル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、  
 3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベン

ゾ [b] チェニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等)、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイルまたはこれらの置換基が2個以上(例、2~3個)が結合した基などが挙げられる。

- 該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、  
5 好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているもよい。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、  
10 イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、  
、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオ  
15 ロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、  
20 ヨウ素等)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル(例、ビニル、プロベニル、イソプロベニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル等)等が挙げられる。具体例としては、ビニル、プロベニル、3, 3, 3-トリフルオロプロベニル、2-ブテン-1-イル、4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イ  
25 ル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル(例、2-ブチン-1-イル、

4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イル等)等が挙げられる。具体例としては、プロパルギル、2-ブチン-1-イル、4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5, 5, 5-トリフルオロ-4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イル等が挙げられる。

- 5 前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等)等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、  
10 シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

- 前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-8</sub>アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC<sub>1-8</sub>アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。  
15  
20

- 前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-8</sub>アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC<sub>1-8</sub>アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシ  
25

ルチオ等が挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ  
5 原子を含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノが挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル  
10 、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、C<sub>6-14</sub>アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アントリル等）、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル  
15 、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、オキソ等が1ないし3個挙  
20 げられる。

本発明において、「置換基を有していてもよい2価の炭化水素基」の「2価の炭化水素基」とは、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」から誘導される2価の基を示し、例えばアルキレン、アルケニレン、アル  
キニレン、シクロアルカンから誘導される2価の基、シクロアルケンから誘導さ  
25 れる2価の基、芳香族炭化水素環から誘導される2価の基などが挙げられる。

「アルキレン」としては、例えばC<sub>1-15</sub>アルキレン基（例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン等、好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキレン等）等が挙げられ

る。

「アルケニレン」としては、例えば $C_{2-16}$ アルケニレン基（例えばビニレン、プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン等）等が挙げられる。

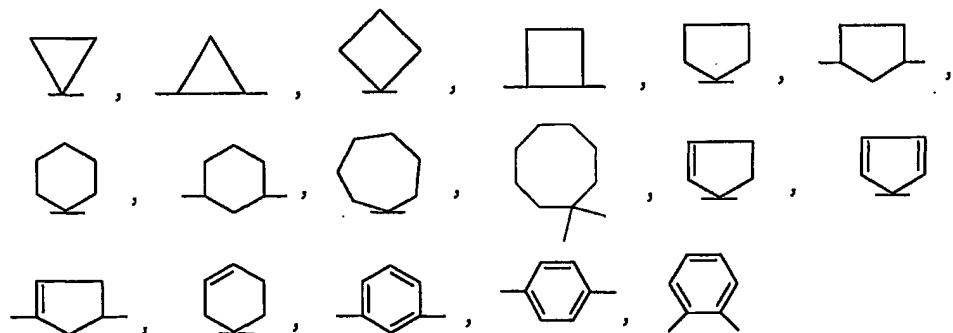
- 5 「アルキニレン」としては、例えば $C_{2-16}$ アルキニレン基（エチニレン、プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、1-ペンチニレン、2-ペンチニレン、3-ペンチニレン等）が挙げられる。

- 10 「シクロアルカン」としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなどの $C_{3-7}$ シクロアルカン等が挙げられる。

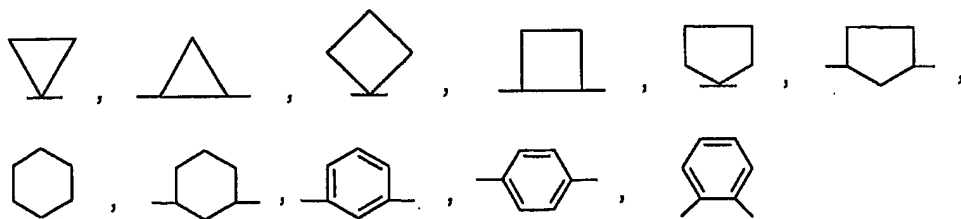
「シクロアルケン」としては、例えばシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなどの $C_{3-8}$ シクロアルケンなどが挙げられる。

- 15 「芳香族炭化水素環」としては、ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14員の炭化水素環などが挙げられる。

「シクロアルカン」、「シクロアルケン」または「芳香族炭化水素環」から誘導される2価の基としては、「シクロアルカン」、「シクロアルケン」または「芳香族炭化水素環」の1個の炭素原子から2個の水素原子を、または異なる2個の炭素原子からそれぞれ1個の水素原子を取り除いた2価の基などを意味する。具体的には、例えば、



などが用いられ、好ましくは、



5    などが、より好ましくは



などが繁用される。

10    「2価の炭化水素基」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

「2価の炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

15    置換基を有していてもよい2価の炭化水素基としては、オキシ基で置換されていてもよい $C_{1-15}$ アルキレン基などが好ましく。特にオキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレンなどが好ましい。

本発明において、「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1  
20    又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）複素環、好ましくは(i) 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環又は(iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基等が挙げられる。

上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」として

は、例えば、チオフエン、ベンゾ [b] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベン  
ズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾー  
ル、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラ  
ゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソイン  
5 ドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノ  
リン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カ  
ルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チ  
アゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フ  
ェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし  
10 複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成  
された環等が挙げられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミ  
ダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピベリジン、ピベラジン、モルホリン、  
チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリア  
15 ゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-ア  
ザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン等が挙げられる。

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸  
素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む  
20 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）複素環基で  
ある。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリ  
ル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル  
、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキ  
ノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル  
25 、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3  
-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、  
3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベン  
ゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等の



芳香族複素環基、例えば 1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等の非芳香族複素環基等である。

このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員の複素環基等が更に好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

本発明において、「アシル基」としては、例えば式： $-(C=O)-R^7$ 、 $-(C=O)-OR^7$ 、 $-(C=O)-NR^7R^8$ 、 $-(C=S)-NHR^7$  又は  $-SO_2-R^9$  (式中、 $R^7$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、 $R^8$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^9$  は置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。

) で表されるアシル基等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記と同様のものが用いられる。

「 $C_{1-6}$  アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、

ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

本発明において、「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、(1) 置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基及び(2) 置換基を有していてもよい

5 環状アミノ基が挙げられる。

上記(1)の「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、置換基を有していてもよいアルキリデン基等が挙げられる。これら「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していて

10 もよい複素環基」および「アシル基」としては、それぞれ前記と同様のものが挙げられる。

「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「アルキリデン基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキリデン（例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン等）等が挙げられる。「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「置換基

15 」として、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。該「アルキリデン基」は、これらの置換基で1ないし5個、好ましくは1ないし3個置換され得る。

上記「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」が2個の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

20 上記(2)の「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基が挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサ  
25 ヒドロアゼピン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、テトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、3,4-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として詳述した「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」と同様のもの等が挙げられ、該「環状アミノ基」は、これららの置換基で1ないし3個置換

5 されていることが好ましい。

1 個のオキソを有する5ないし7員非芳香族環状アミノ基の具体例としては、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2-オキソテトラヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソ-3, 6-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソピペリジノ、2-オキソピペラジン-1-イル、3-オキソピペラジン-1-イル、2-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

本発明において、「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば芳香族炭化水素基、芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式 (2又は3環式) 芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アントリル等のC<sub>6-14</sub>アリール等、好ましくはC<sub>6-10</sub>アリール等 (例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等、好ましくはフェニル等) が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員 (好ましくは5ないし10員) 芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基等が挙げられる。

該「5ないし14員 (好ましくは5ないし10員) の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾ

ール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を、好ましくは1ないし4個含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）芳香族複素環基等、具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等の芳香族複素環基が挙げられる。

「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

本発明において、「置換基を有していてもよい窒素原子」の「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」および「アシル基」としては、それぞれ前記と同様のものが用いられる。

本発明において、「置換基を有していてもよい炭素原子」の「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ（例、エトキシカルボニルメチルオキシ等）、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ（例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等）、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ（例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等）、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ（例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等）、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等）、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、 $C_{6-14}$ アリールカルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、 $C_{6-14}$ アリールカルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、ニコチノ

イルオキシ、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイルまたはこれらの置換基が2個以上（例、2～3個）が結合した基などが挙げられる。

。

上記「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」、「アシル基」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ」および「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、それぞれ前記と同様のものが用いられる。

本発明において、「置換基を有していてもよいピリジル基」の「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

該「ピリジル基」は、上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。また、該「ピリジル基」の環内窒素原子は、N-オキシド化されていてもよい。

本発明において、「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式（2又は3環式）芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アントリル等の $C_{6-14}$ アリール等、好ましくは $C_{6-10}$ アリール等（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等、好ましくはフェニル等）が挙げられる。

「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。該「芳香族炭化水素基」は、これらの置換基によって1ないし5個、好ましくは1ないし3個置換され得る。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

本発明において、「置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「2価の鎖状炭化水素基」としては、例えば $C_{1-16}$ アルキレン基（例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、

ヘプタメチレン、オクタメチレン等、好ましくは $C_{1-6}$ アルキレン等)、 $C_{2-16}$ アルケニレン基(例えばビニレン、プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン等)、 $C_{2-16}$ アルキニレン基(エチニレン、プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、  
5 1-ペンチニレン、2-ペンチニレン、3-ペンチニレン等)等が挙げられ、好ましくは $C_{1-15}$ アルキレン基、特に好ましくは $C_{1-6}$ アルキレン基等である。

「2価の鎖状炭化水素基」の「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。該「2価の鎖状炭化水素基」は、これらの置換基によって1ないし5個、好ましくは1ないし  
10 3個置換され得る。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているいてもよい。

本発明において、「置換基を有していてもよい環状炭化水素基」の「環状炭化水素基」としては、シクロアルキル基、芳香族炭化水素基等が挙げられる。

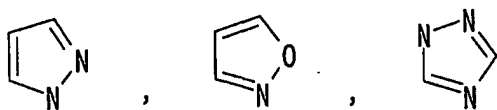
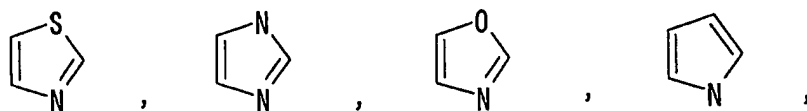
「シクロアルキル」としては、例えば $C_{3-8}$ シクロアルキル(例えば、シクロ  
15 プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等)等が好ましい。

「芳香族炭化水素基」としては、炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式(2又は3環式)芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリ  
20 ル、4-ビフェニリル、2-アントリル等の $C_{6-14}$ アリール等、好ましくは $C_{6-10}$ アリール等(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等、好ましくはフェニル等)が挙げられる。

「環状炭化水素基」の「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。該「環状炭化水素基」  
25 は、これらの置換基によって1ないし5個、好ましくは1ないし3個置換され得る。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているいてもよい。

本発明において、「酸化されていてもよい硫黄原子」とは、S、SO、SO<sub>2</sub>を示す。

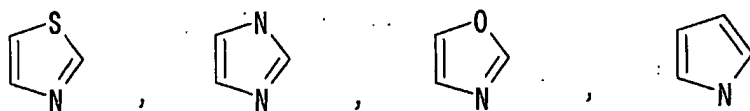
化合物（I）において、「アゾール化合物」の基本骨格として、例えば、



5

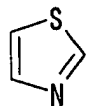


などが挙げられ、なかでも



10

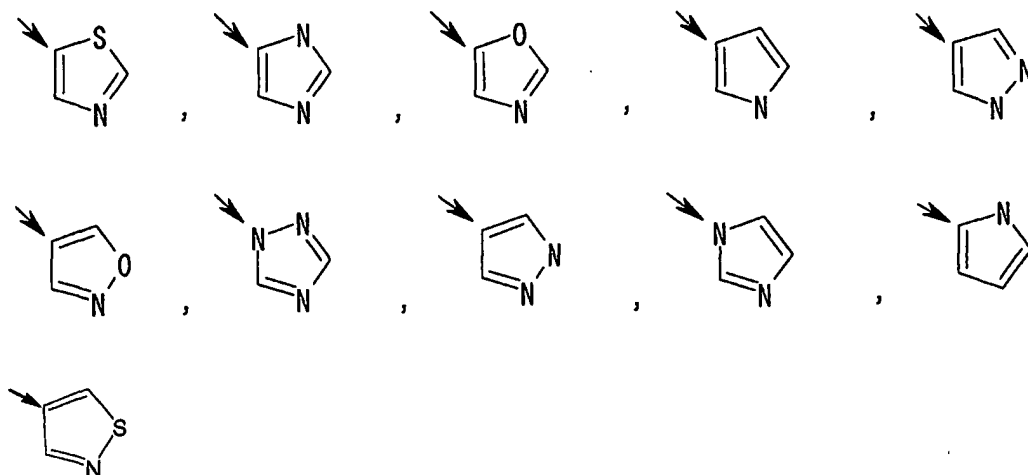
などが好ましく、特に



15 が好適である。

アゾール骨格に「置換基を有する含窒素芳香族基」が置換する位置は、特に限定されないが、例えば、





5    のように→で示された位置が好ましい。

B環で示される「芳香環」は、 $N^1$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ と炭素原子で構成され、具体的にはアゾール骨格を形成する。このようなアゾール骨格としては、前記した「アゾール化合物」の基本骨格と同様のものが用いられる。

「置換基を有する含窒素芳香族基」の「含窒素芳香族基」としては、例えば1  
 10    個の窒素原子と、炭素原子、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは1ないし4個の原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）含窒素芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル等が挙げられ、なかでも4-ピリジル基または4-ピリミジニル基などが好ましい。これらの含窒素芳香族基の窒素原子は、N-オキシド  
 15    化されていてもよい。  
 20    

「含窒素芳香族基」の「置換基」としては、例えば、式-Z-W- $R^3$ 〔式中、Zは結合手、- $NR^4$ -（式中、 $R^4$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、Wは

置換基を有していてもよい2価の炭化水素基または結合手を、 $R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す]で表される基の他、前記A環の置換基として例示したハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、ホルミル、カルボキシ、 $C_{6-14}$ アリアルオキシカルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、ジー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、モノー又はジー $C_{6-14}$ アリアルカルバモイル、モノー又はジー5又は6員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリアルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリアルスルフィニル、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリアルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルオキシ、モノー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ、ジー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ、モノまたはジー $C_{6-14}$ アリアルカルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイルまたはこれらの置換基が2個以上(例、2~3個)が結合した基等が挙げられ、特に式 $Z-W-R^3$ で表される基が好ましい。

特に、式 $Z-W-R^3$ で表される置換基は、含窒素芳香族基(特に、4-ピリジル基または4-ピリミジニル基)の窒素原子の隣りに置換している場合が好ましい。

上記「含窒素芳香族基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

アゾール化合物(I)は、「置換基を有する含窒素芳香族基」の他に、さらに「置換基」を有していてもよく、「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「アシル基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」の他、前記A環の置換基として例示したハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、

$C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリー  
 ルオキシ、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい  
 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ、ホルミル  
 、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カル  
 5 バモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリー  
 ル-カルバモイル、モノ-又はジ-5又は6員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキ  
 ル-カルボニルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ  
 -カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$   
 アルキル-カルバモイルオキシ、モノまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル  
 10 オキシ、ニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状  
 アミノ、スルホ等、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイルまた  
 はこれらの置換基が2個以上（例、2～3個）が結合した基が挙げられる。置換  
 基の数は1ないし3個、好ましくは1ないし2個有していてもよく、置換基数が  
 2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

15 化合物(I)（但し、上記の文献(WO 01/91749)に記載の化合物は  
 除く）としては、具体的には、例えば以下の化合物(I')、(I'')、(Ia)～  
 (IL)などが用いられる。各式中の各記号は前記と同意義を示す。

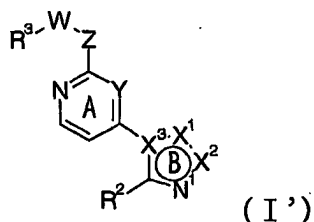
化合物(I')の具体例として、化合物(Ia) [(Ia'), (Ia'') および  
 (Ia''') を含む]、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ii)、(Ij)、(Ik) およ  
 20 び(IL) および(I'') が挙げられる。

化合物(I'')の好ましい化合物としては、化合物(Ie) [(Ie'), (Ie  
 '') および(Ie''') を含む]、(If) [(If') を含む]、(Ig) [(Ig'  
 ) を含む]、(Ih) [(Ih') を含む] が挙げられる。

化合物(I)としては、特に化合物(Ij)、(Ik)、(IL)が好ましい。

25 [1] 化合物(I')

N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $N^1$ は置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

$X^1$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子、②酸素原子、③

5 硫黄原子または④置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

$X^2$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子、②酸素原子、③

硫黄原子または④置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

$X^3$ は①炭素原子または②窒素原子を示し、

(1)  $X^1$ が酸素原子または硫黄原子の場合、 $X^2$ は置換基または水素原子を有し

10 ていてもよい炭素原子でかつ $X^3$ は炭素原子で、 $N^1$ は窒素原子を、

(2)  $X^1$ が置換基または水素原子を有する窒素原子でかつ $X^3$ が炭素原子の場合

、 $X^2$ は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子で、 $N^1$ は窒素原子を

(3)  $X^1$ および $X^3$ が窒素原子の場合、 $X^2$ は置換基または水素原子を有してい

15 ていてもよい炭素原子で、 $N^1$ は窒素原子を、

(4)  $X^1$ が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ $X^2$ が酸素  
硫黄原子または硫黄原子の場合、 $X^3$ は炭素原子で、 $N^1$ は窒素原子を、

(5)  $X^1$ が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ $X^3$ が炭素  
原子の場合、 $N^1$ または $X^2$ のどちらか一方は窒素原子、他方は置換基または水素

20 原子を有する窒素原子を、

(6)  $X^1$ および $X^2$ が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ  
 $X^3$ が炭素原子の場合、 $N^1$ は置換基または水素原子を有する窒素原子を、

(7)  $X^1$ および $X^2$ が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ  
 $X^3$ が窒素原子の場合、 $N^1$ は窒素原子を示し、

25 A環はさらに置換基を有していてもよく、

B環は芳香環を、

Yは①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を

5 Zは結合手、 $-NR^4-$  ( $R^4$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

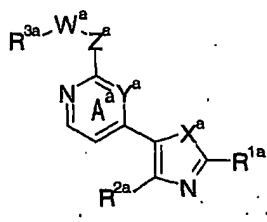
Wは結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^2$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)で表される化合物(但し、上記の文献(WO 01/9174  
10 9)に記載の化合物は除く)。

〔2〕化合物(Ia)

N-オキシド化されていてもよい式



15 〔式中、 $X^a$ は①酸素原子、②硫黄原子または③置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

$A^a$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

Y<sup>a</sup>は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

20 Z<sup>a</sup>は結合手、 $-NR^{4a}-$  ( $R^{4a}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

W<sup>a</sup>は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

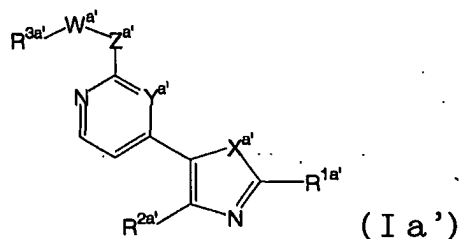
$R^{1a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

25  $R^{2a}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3a}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)で表される化合物(但し、上記の文献(WO 01/91749)に記載の化合物は除く)。

〔3〕化合物(I')

5 N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $X^{a'}$ は①酸素原子または②硫黄原子を、

10  $Y^{a'}$ は炭素原子または窒素原子を、

$Z^{a'}$ は結合手、 $-NR^{4a'}$  ( $R^{4a'}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^{a'}$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1a'}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有してい

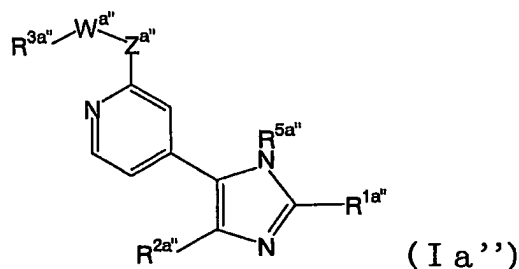
15 てもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2a'}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3a'}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)で表される化合物。

〔4〕化合物(I'')

20 N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、

$Z^{a''}$  は結合手、 $-NR^{4a''}-$  ( $R^{4a''}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

5  $W^{a''}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1a''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2a''}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

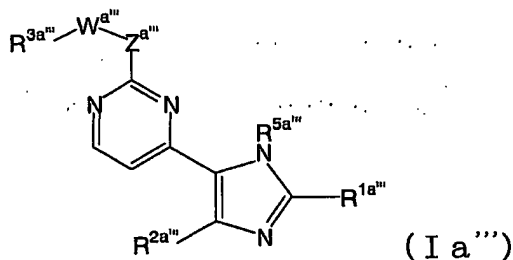
10  $R^{3a''}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{5a''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物。

〔5〕化合物 (I')

N-オキシド化されていてもよい式

15



〔式中、

20  $Z^{a'''}$  は結合手、 $-NR^{4a'''}-$  ( $R^{4a'''}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^{a'''}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1a'''}$  は水素原子、非芳香族複素環基を含まない置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい

25 いアミノ基またはアシル基を、

$R^{2a''}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3a''}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{6a''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有し

5 ていてもよい複素環基を示す。) で表される化合物。

上記「非芳香族複素環基を含まない置換基を有していてもよい炭化水素基」は、置換基が「非芳香族複素環基」を含まないことを除いて、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同義である。

10 上記「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」としては、前述の「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」として挙げられた5ないし14員の芳香族環から任意の1個の水素原子を除いてできる1個の基等が挙げられる。

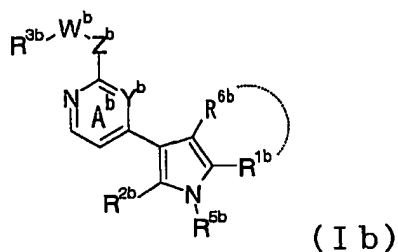
上記「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。

15 上記「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の具体例としては、例えば、チオフエン、ベンゾ [b] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1  
20 H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等が挙げられる。

25 [6] 化合物 (I b)

N-オキシド化されていてもよい式





〔式中、 $A^b$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$Y^b$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子

5 を、

$Z^b$ は結合手、 $-NR^{4b}-$  ( $R^{4b}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^b$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

10  $R^{1b}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2b}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3b}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

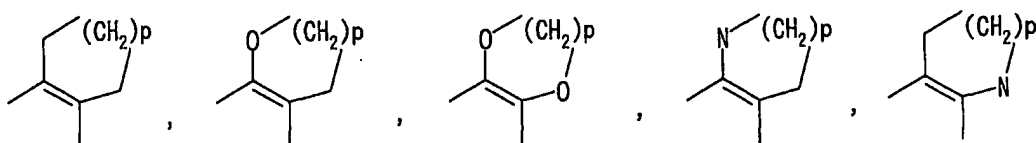
15  $R^{6b}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{6b}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を示し、

$R^{1b}$ と $R^{6b}$ は互いに結合して環を形成してもよい。〕で表される化合物。

20 式中、 $R^{1b}$ と $R^{6b}$ が互いに結合して形成する環としては、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでもよい5ないし9員 (好ましくは、5または6員) の環などが用いられる。

具体的には、例えば

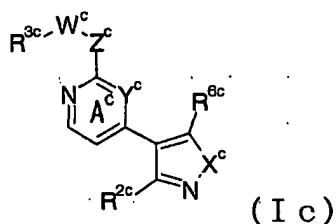


〔式中、 $p$ は1ないし5の整数を示す〕で表される環などが用いられる。 $p$ とし

5 ては1または2が好ましい。

〔7〕化合物 (I c)

N-オキシド化されていてもよい式



10

〔式中、 $A^\circ$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$X^\circ$ は①酸素原子、②硫黄原子または③置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

$Y^\circ$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子

15 を、

$Z^\circ$ は結合手、 $-NR^{4^\circ}-$  ( $R^{4^\circ}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^\circ$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{2^\circ}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

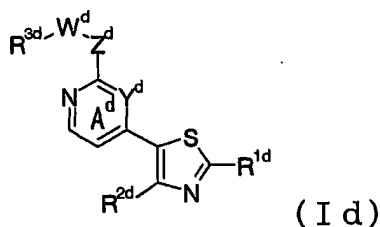
20  $R^{3^\circ}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{6^\circ}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を示す。〕

で表される化合物。

## 〔8〕化合物 (I d)

N-オキシド化されていてもよい式



5

〔式中、 $A^d$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$Y^d$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

10  $Z^d$ は結合手、 $-NR^{4d}-$  ( $R^{4d}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^d$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

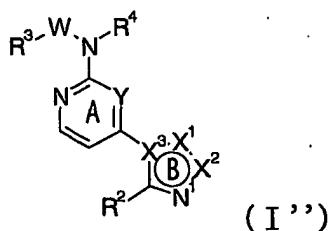
$R^{1d}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2d}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

15  $R^{3d}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物。

## 〔9〕化合物 (I'')

N-オキシド化されていてもよい式



20

〔式中、 $N^1$ は置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

$X^1$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子、②酸素原子、③硫黄原子または④置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

$X^2$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子、②酸素原子、③硫黄原子または④置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

5  $X^3$ は①炭素原子または②窒素原子を示し、

(1)  $X^1$ が酸素原子または硫黄原子の場合、 $X^2$ は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ $X^3$ は炭素原子で、 $N^1$ は窒素原子を、

(2)  $X^1$ が置換基または水素原子を有する窒素原子でかつ $X^3$ が炭素原子の場合、 $X^2$ は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子で、 $N^1$ は窒素原子を

10 、

(3)  $X^1$ および $X^3$ が窒素原子の場合、 $X^2$ は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子で、 $N^1$ は窒素原子を、

(4)  $X^1$ が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ $X^2$ が酸素原子または硫黄原子の場合、 $X^3$ は炭素原子で、 $N^1$ は窒素原子を、

15 (5)  $X^1$ が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ $X^3$ が炭素原子の場合、 $N^1$ または $X^2$ のどちらか一方は窒素原子、他方は置換基または水素原子を有する窒素原子を、

(6)  $X^1$ および $X^2$ が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ $X^3$ が炭素原子の場合、 $N^1$ は置換基または水素原子を有する窒素原子を、

20 (7)  $X^1$ および $X^2$ が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ $X^3$ が窒素原子の場合、 $N^1$ は窒素原子を示し、

A環はさらに置換基を有していてもよく、

B環は芳香環を、

Yは①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を

25 、

Wは結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^2$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい

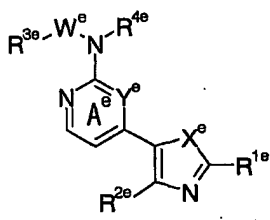
複素環基を、

R<sup>4</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)で表される化合物(但し、上記の文献(WO 01/91749)に記載の化合物は除く)

。

# 5 [10] 化合物(Ie)

N-オキシド化されていてもよい式



(Ie)

[式中、A環はさらに置換基を有していてもよく、

10 Xは①酸素原子、②硫黄原子または③置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子、

Yは①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子

を、

Wは結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

15 R<sup>10</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

R<sup>20</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、

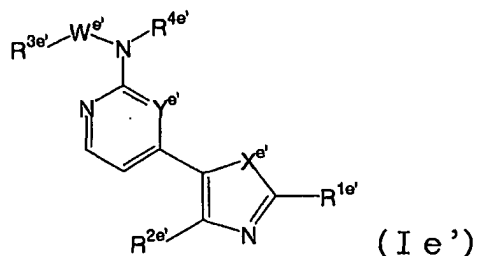
R<sup>30</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

20 R<sup>40</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)で表される化合物(但し、上記の文献(WO 01/91749)に記載の化合物は除く)。

# [11] 化合物(Ie')

N-オキシド化されていてもよい式

25



〔式中、 $X^{e'}$  は①酸素原子または②硫黄原子、

$Y^{e'}$  は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子あるいは窒素原子を

5

$W^{e'}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1e'}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2e'}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

10

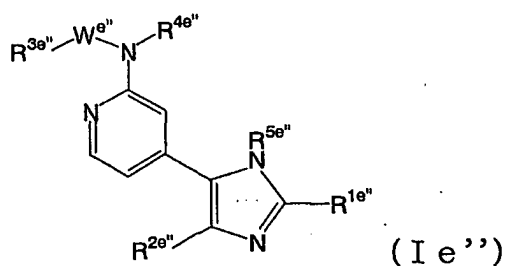
$R^{3e'}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4e'}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物。

〔12〕化合物 (I e'')

15

N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、

20

$W^{e''}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1e''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有してい

てもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2e''}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3e''}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

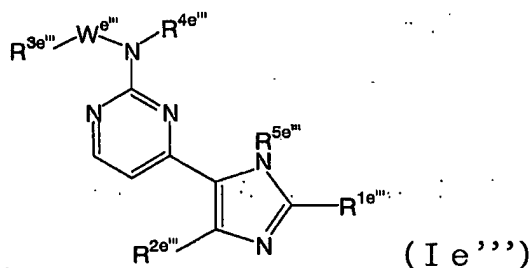
5  $R^{4e''}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

$R^{5e''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表される化合物。

〔13〕化合物 ( $I e'''$ )

N-オキシド化されていてもよい式

10



〔式中、

$W^{e'''}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

15  $R^{1e'''}$  は水素原子、非芳香族複素環基を含まない置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2e'''}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3e'''}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよ

20 い複素環基を、

$R^{4e'''}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

$R^{5e'''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表される化合物。

上記「非芳香族複素環基を含まない置換基を有していてもよい炭化水素基」は

25 、置換基が「非芳香族複素環基」を含まないことを除いて、前記「置換基を有し

ていてもよい炭化水素基」と同義である。

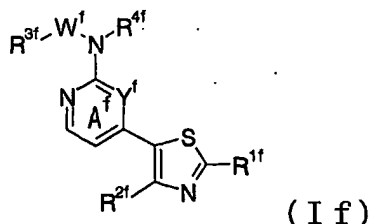
上記「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」としては、前述の「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」として挙げられた5ないし14員の芳香族環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基等が挙げられる。

上記「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

上記「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の具体例としては、例えば、チオフエン、ベンゾ[b]チオフエン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等が挙げられる。

〔14〕化合物(I f)

20 N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、A<sup>f</sup>環はさらに置換基を有していてもよく、

25 Y<sup>f</sup>は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子



を、

$W^f$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1f}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

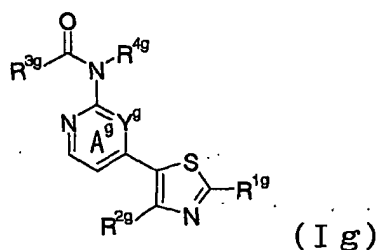
5  $R^{2f}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3f}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4f}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。) で表される化合物。

10 [15] 化合物 (I g)

N-オキシド化されていてもよい式



15 [式中、 $A^g$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$Y^g$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

$R^{1g}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

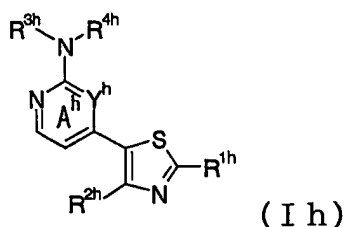
20  $R^{2g}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3g}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4g}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。) で表される化合物。

25 [16] 化合物 (I h)

N-オキシド化されていてもよい式



5 [式中、A<sup>h</sup>環はさらに置換基を有していてもよく、

Y<sup>h</sup>は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

R<sup>1h</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

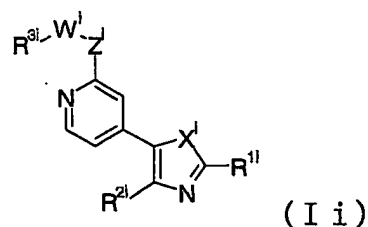
10 R<sup>2h</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、

R<sup>3h</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

R<sup>4h</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物。

15 [17] 化合物 (I i)

N-オキシド化されていてもよい式



20 [式中、X<sup>i</sup>は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

Z<sup>i</sup>は結合手、-NR<sup>4i</sup>- (R<sup>4i</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^{11}$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、

$R^{11}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{21}$ は置換基を有していてもよいピリジル基または置換基を有していてもよい

5 芳香族炭化水素基を、

$R^{31}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表される化合物。

式 (I i) 中、 $R^{11}$ としては、水素原子、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいアルキル

10 基等が好ましい。

該「置換基を有していてもよいアミノ基」として更に好ましくは、式： $-(C=O)-R^7$ 、 $-(C=O)-OR^7$ 、 $-(C=O)-NR^7R^8$ 、 $-(C=S)-NHR^7$  又は  $-SO_2-R^9$  (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表されるアシルを

1 又は2個有していてもよいアミノ基である。特に好ましくは、式： $-(C=O)$

15  $-R^7$  又は  $-(C=O)-NR^7R^8$  (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表されるアシルを1 又は2個有していてもよいアミノ基である。

該「置換基を有していてもよいアリール基」として好ましくは、例えば  $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{6-14}$  アリールチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル及び

20 びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (好ましくはフェニル等) 等である。

該「置換基を有していてもよいアルキル基」として好ましくは、例えばハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ及び  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど) が好ましく、特にメチル、エチルなどの  $C_{1-3}$  アルキル基が好ましい。

なかでも、 $R^{11}$ としては、(i)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチル、ブ

ロピル、ブチルなどの  $C_{1-4}$  アルキル基など)、(ii)  $C_{1-6}$  アルキルチオ (例、メチルチオなど)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル (例、メチルスルホニルなど) およびハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子など) から選ばれる置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基など) または (iii) 式-  
 $(C=O)-R^{71}$  [式中、 $R^{71}$  は①  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチルなどの  $C_{1-3}$  アルキル基など)、②  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基など) または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の複素環基 (例、ビリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 員の複素環基など) を示す] で表されるアシルを 1 又は 2 個有していてもよいアミノ基などが好ましい。 $R^{71}$  としては、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいビリジル基が好適である。

式 (I i) 中、 $R^{21}$  としては、(1) 置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基または (2) 置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の芳香族複素環基が好ましく、なかでも (1) ハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子など)、 $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチルなど) もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシなど) で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基、ナフチル基など)、(2) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の芳香族複素環基 (例、ビリジル基、チエニル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 員の芳香族複素環基など) などが好ましく、特に置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいビリジル基などが好適である。

式 (I i) 中、 $R^{31}$  としては、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基が好ましく、なかでも 1 または 2 個の  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチルなど) または  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシなど) で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基あ

るいは1～5個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチルなど）で置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基などが好ましく、特に1もしくは2個の $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいフェニル基（例、3-メトキシ  
5 フェニル、2-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニルなど）あるいは1～3個のハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）などが好適である。

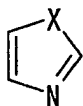
式(I i)中、 $X^1$ として好ましくは、酸化されていてもよい硫黄原子である  
10 。更に好ましくは硫黄原子(S)である。

式(I i)中、 $Z^1$ としては、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、式 $-NR^{41}-$ （式中、 $R^{41}$ は前記と同意義を示す）で表される基などが好ましく、なかでも酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、式 $-NR^{41'}-$ （ $R^{41'}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基）で表される基などが好ましく、さらには酸素  
15 原子、S、 $SO_2$ 、NH、 $N(CH_3)$ などが好ましく特にOまたはNHが好適である。

式(I i)中、 $W^1$ としては、結合手、または、 $C_{1-3}$ アルキル（例、メチルなど）、オキソなどの置換基を有していてもよい低級アルキレン基（例、メチレン、エチレン、トリメチレンなどの $C_{1-6}$ アルキレン基、特に $C_{1-3}$ アルキレン基  
20 など）が好ましく、なかでも結合手、または、オキソを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基（例、メチレン、エチレン、トリメチレンなどの $C_{1-3}$ アルキレン基、特にメチレンなど）が好適である。

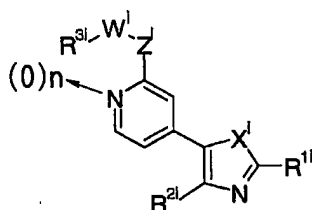
より具体的には、 $W^1$ としては、結合手、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-(CH_2)_2CO-$ 、 $-CH(CH_3)-$ などが用いられ、特に、結合手、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2CO-$ などが  
25 好適である。

化合物(I i)中の窒素原子はN-オキシド化されていてもよい。例えば式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環の5位に置換している4-ピリジル基の構成原子としての窒素原子はN-オキシド化されていてもよく、化

5 合物 (I i) としては、例えば式



〔式中、nは0又は1を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化

10 合物又はその塩等が好ましい。

化合物 (I i) としては、例えば、次の (A) ~ (E) に示す化合物などが好ましく用いられる。

(A)  $R^{11}$  が置換基を有していてもよいアミノ基、 $R^{21}$  が置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、 $R^{31}$  が置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、

15 または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $X^1$  が硫黄原子、 $Z^1$  が酸素原子又は式  $-NR^{41}-$  (式中、 $R^{41}$  は前記と同意義を示す) で表される基又は (及び)  $W^1$  が置換基を有していてもよい低級アルキレン基または結合手である化合物 (I i)。

(B)  $R^{11}$  が (i)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの  $C_{1-4}$  アルキル基など)、

(ii)  $C_{1-6}$  アルキルチオ (例、メチルチオなど)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル (例、メチルスルホニルなど) およびハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子など) から選ばれる置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基など) または

25 (iii) 式  $-(C=O)-R^{51'}$  [式中、 $R^{51'}$  は①  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチルな

どの  $C_{1-3}$  アルキル基など)、②  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基など) または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の複素環基 (例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 員の複素環基など) を示す] で表されるアシルを 1 又は 2 個有していてもよいアミノ基;

$R^{2i}$  が 1 または 2 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子など)、 $C_{1-6}$  アルキル (例、メチルなど) または  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシなど) で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (特に、フェニル基);

10  $R^{3i}$  がハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子など)、 $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチルなど) もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシなど) で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基、ナフチル基など)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の芳香族複素環基 (例、ピリジル基、チエニル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 員の芳香族複素環基など) または  $C_{3-8}$  シクロアルキル基;

$X^1$  が硫黄原子;

20  $Z^1$  が酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式  $NR^{4i}$  ( $R^{4i}$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基) で表される基 (特に、酸素原子、S、 $SO_2$ 、NH、N ( $CH_3$ ) など);

$W^1$  がオキソまたは  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチルなどの  $C_{1-3}$  アルキルなど) を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基 (特に、 $C_{1-3}$  アルキレン基) または結合手である化合物 (I i)。

25 (C)  $R^{1i}$  が式  $-(C=O)-R^{5i''}$  [式中、 $R^{5i''}$  は①  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基など) または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の複素環基 (例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選

ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 員の複素環基など)を示す]  
で表されるアシルを 1 又は 2 個有していてもよいアミノ基;

$R^{21}$  が 1 又は 2 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子など)、 $C_{1-6}$   
アルキル (例、メチルなど) または  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシなど) で置  
5 換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (特に、フェニル基);

$R^{31}$  が  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基など)、炭素原子以外に窒素原子、  
硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む  
5 ないし 14 員の芳香族複素環基 (例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原  
子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ない  
10 し 6 員の芳香族複素環基など) または  $C_{3-8}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロ  
ピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基など);

$X^1$  が硫黄原子;

$Z^1$  が O、NH または S;

$W^1$  が結合手またはオキソを有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基 (特に、オキ  
15 ソを有していてもよいメチレン、エチレンなどの  $C_{1-3}$  アルキレン基) である化  
合物 (I i)。

(D) WO 00/64894 の実施例 1~79 で製造される化合物。

(E) WO 00/64894 で製造される以下の実施例化合物。

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジル)-1,3-チ  
20 アゾール-2-イル]アミン (実施例化合物 1)、  
N-[4-[2-ベンゾイルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル  
]-2-ピリジル]ベンズアミド (実施例化合物 2)、  
N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-[2-[(3-ピリジルカルボニルアミノ)]-4-ピリ  
ジル]-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド (実施例化合物 3)、  
25 N-[4-[2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ  
ジル]ベンズアミド (実施例化合物 4)、  
N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピ  
リジル]ベンズアミド (実施例化合物 5)、



N- [4- [2-アミノ-4- (3,5-ジメチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンジルアミン (実施例化合物 6)、

N- [4- [2-アミノ-4- (3,5-ジメチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド塩酸塩 (実施例化合物 7)、

5 N- [4- [2-アミノ-4- (3,5-ジメチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンジルアミン二塩酸塩 (実施例化合物 8)。

(F) N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3,5-ジメチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (実施例化合物 9)、

10 N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3,5-ジメチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (実施例化合物 10)、

N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 13)、

N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 14)、

15 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 15-2)、

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 15-3)、

20 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 15-4)、

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 15-6)、

N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 16-1)、

25 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 16-2)、

N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド (実施例化合物 16-3)、

N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -4-フェニルブチルアミド (実施例化合物 16-5)、

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 16-7)、

5 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 16-8)、

N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 16-9)、

10 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 16-10)、

N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 16-11)、

N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 16-12)、

15 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 16-15)、

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 16-16)、

20 N-ベンジル-N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 19-2)、

N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-(2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 19-3)、

N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-(3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 19-4)、

25 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 19-5)、

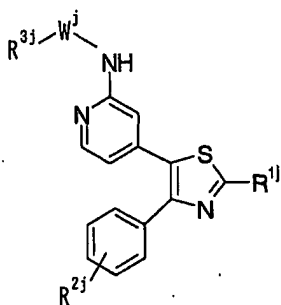
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-(2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 19-6)、

- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -  
 N- (3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 19-7)、  
 N-ベンジル-N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピ  
 リジル] アミン (実施例化合物 19-8)、  
 5 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-  
 (2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 19-9)、  
 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-  
 (3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 19-10)、  
 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾ  
 ール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 19-17)、  
 10 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル  
 ] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 19-18)、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル  
 ] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 19-19)、  
 15 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-  
 5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 20)、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-  
 5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 21-1)、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-  
 20 5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 21-2)、  
 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-  
 チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 21-5)、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-  
 5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 21-6)、  
 25 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-  
 5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 25-1)、  
 N- (4-フルオロベンジル) -N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニル  
 フェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 25-2)

。

〔18〕化合物 (I j)

N-オキシド化されていてもよい式



5

(I j)

〔式中、 $W^j$ は、結合手、置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1j}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

10  $R^{2j}$ は水素原子または置換基を、

$R^{3j}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物。

$R^{2j}$ で示される置換基としては、前記した「置換されていてもよい芳香族基」の「置換基」と同様のものが用いられる。

15  $R^{1j}$ としては、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基及び置換基を有していてもよい複素環基等が好ましい。

該「置換基を有していてもよいアミノ基」として更に好ましくは、式： $-(C=O)-R^7$ 、 $-(C=O)-OR^7$ 、 $-(C=O)-NR^7R^8$ 、 $-(C=S)-NHR^7$ 又は $-SO_2-R^9$ （式中、各記号は前記と同意義を示す）で表されるアシルを  
20 1又は2個有していてもよいアミノ基である。特に好ましくは、式： $-(C=O)-R^7$ （式中、各記号は前記と同意義を示す）で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である。

該「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えばハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル

等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど) 等が好ましく、特にメチル、エチル、プロピルなどの  $C_{1-3}$  アルキル基が好ましい。

- 5 該「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの  $C_{1-4}$  アルキル等) などの置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリル、チオモルホリル、ジオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル等、好ましくはピペリジニル (例、4-ピペリジニル等) などの 5 ないし 6 員非芳香族含窒素複素環基が好ましい。

- なかでも、 $R^{1j}$ としては、(i) アミノ基、(ii) 式  $-(C=O)-R^{7j}$  [式中、 $R^{7j}$ はハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子) で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を  
15 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の複素環基 (例、ピリジニル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 員の複素環基等) を示す] で表されるアシルを 1 又は 2 個有するアミノ基、(iii)  $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどの  $C_{1-3}$  アルキル基)、(iv)  $C_{1-6}$  アルキル (好ましくは、メチル、エチル、  
20 プロピルなどの  $C_{1-3}$  アルキル) などで置換されていてもよい 5 ないし 10 員非芳香族複素環基 (好ましくは、ピペリジニル (例、4-ピペリジニル等) などの 5 ないし 6 員非芳香族含窒素複素環基) などが好ましい。

- $R^{2j}$ としては、ハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子等)、 $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどの  $C_{1-3}$  アルキル基)、 $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ等) などが好ましく、特にハロゲン原子 (例、塩素原子、  
25 フッ素原子等)、 $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの  $C_{1-3}$  アルキル基) が好ましい。

$R^{3j}$ としては、(i)  $C_{1-6}$  アルキル基、(ii) ハロゲン原子 (例、塩素原子、

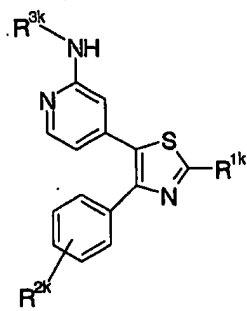
フッ素原子など)、 $C_{1-6}$ アルキル (例、メチル、エチルなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシなど) で置換されていてもよい  $C_{3-8}$ シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、(iii) ハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子など)、 $C_{1-6}$ アルキル (例、メチル、エチルなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシなど) で置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリール基 (例、フェニル基など)、(iv) ハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子など)、 $C_{1-6}$ アルキル (例、メチル、エチルなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシなど) で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 6 員の複素環基 (例、チエニル基など) などが好ましく、なかでも (i)  $C_{1-6}$ アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどの  $C_{1-3}$ アルキル基)、(ii)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、(iii)  $C_{6-14}$ アリール基 (例、フェニル基など)、(iv) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 6 員の複素環基 (例、チエニル基など) などが好ましい。

$W^j$ としては、結合手またはオキソで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキレンが好ましく、なかでも結合手、 $-(CH_2)_n-$  ( $n=1\sim 3$ の整数を示す)、 $-(CH_2)_nCO-$  ( $n=0\sim 3$ の整数を示す) などが好ましく、特に結合手、 $-CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-CH(CH_3)-$ などが好適である。

特に、表 1 および表 2 に示す参考例化合物 3 2 ~ 4.5 および 6 2 - 7 4 が好適である。

#### [19] 化合物 (I k)

N-オキシド化されていてもよい式



(Ik)

〔式中、 $R^{1k}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

5  $R^{2k}$ は水素原子または置換基を、

$R^{3k}$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物。

$R^{2k}$ で示される置換基としては、前記した「置換されていてもよい芳香族基」の「置換基」と同様のものが用いられる。

10  $R^{1k}$ としては、置換基を有していてもよいアミノ基及び置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基等が好ましい。

該「置換基を有していてもよいアミノ基」として更に好ましくは、式： $-(C=O)-R^7$ 、 $-(C=O)-OR^7$ 、 $-(C=O)-NR^7R^8$ 、 $-(C=S)-NHR^7$ 又は $-SO_2-R^9$ （式中、各記号は前記と同意義を示す）で表されるアシルを

15 1又は2個有していてもよいアミノ基である。特に好ましくは、式： $-(C=O)-R^7$ （式中、各記号は前記と同意義を示す）で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である。

該「置換基を有していてもよいアルキル基」として好ましくは、例えばハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）が好ましく、特にメチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基が好ましい。

なかでも、 $R^{1k}$ としては、(i) アミノ基、(ii) 式 $-(C=O)-R^{7k}$ 〔式中、

$R^{7k}$ はハロゲン原子（好ましくは、塩素原子）で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基（例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基など）を示す〕で表されるアシルを1又は2個有するアミノ基または (iii)  $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）などが好ましい。

$R^{2k}$ としては、ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシなど）などが好ましく、特にハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子、塩素原子） $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）が好ましい。

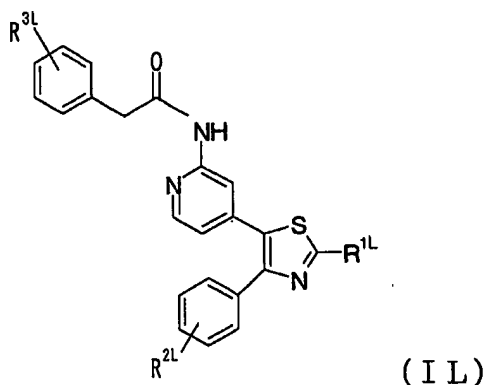
$R^{3k}$ としては、ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子など）、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）で置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）または $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル基など）などが好ましく、無置換の $C_{3-8}$ シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）などが好ましい。

特に、表1および表2に示す参考例化合物32-1、32-2、33、42、43、62~69-3、74が好適である。

〔20〕化合物（IL）

N-オキシド化されていてもよい式





〔式中、 $R^{1L}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

5  $R^{2L}$ は水素原子または置換基を、 $R^{3L}$ は水素原子または置換基を示す。〕で表される化合物。

$R^{2L}$ で示される置換基としては、前記した「置換されていてもよい芳香族基」の「置換基」と同様のものが用いられる。

$R^{3L}$ で示される置換基としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが用いられる。

$R^{1L}$ としては、置換基を有していてもよいアルキル基等が好ましく、例えばハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシーカルボニル等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）が好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基が好ましい。

$R^{2L}$ としては、ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子など）、 $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシなど）などが好ましく、特にハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子など）、 $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）が好ましい。

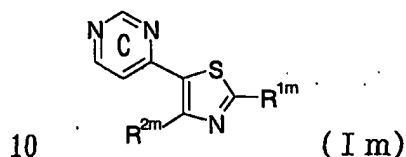
$R^{3L}$ としては、ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子など）、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど

)で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基(例、フェニル基など)などが好ましく、特に、無置換の $C_{6-14}$ アリール基(例、フェニル基など)などが好ましい。

特に、表1および表2に示す参考例化合物35、37-1、37-2、37-3、37-4、37-5、40-1、40-2、68-1~68-10が好適である。

### 〔21〕化合物(I m)

N-オキシド化されていてもよい式



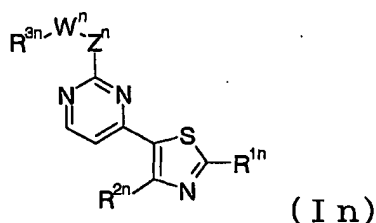
〔式中、C環は置換基を有していてもよい4-ピリミジニル基を、

$R^{1m}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

15  $R^{2m}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物。

### 〔22〕化合物(I n)

N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $Z^n$ は結合手、 $-NR^{4n}-$ ( $R^{4n}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^n$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1n}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していて

もよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2n}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3n}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物。

- 5 上記化合物 (I f)、(I g)、(I h) のうち、Yが窒素原子である化合物 (I f')、(I g')、(I h') は新規な化合物である。

化合物 (I) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金

- 10 属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等と

- 15 の塩等が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩などが挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩などが挙げられる。塩基性
- 20 アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩などが挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩などが挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩 (例、ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカ

- 25 リ土類金属塩 (例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等) 等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホ

ン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。

以下に、本発明の化合物(I)またはその塩の製造法を説明する。

化合物(I)とは(I'),(I''),(Ia)[(Ia'),(Ia'')]および(Ia''')を含む]、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)[(If')を含む]  
5、(Ig)[(Ig')を含む]、(Ih)[(Ih')を含む]、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)を含む化合物を示す(但し、上記の文献(WO 01/91749)に記載の化合物は除く)。

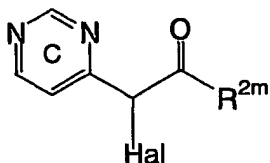
本発明の化合物(I)は、例えば、B環がイミダゾール環である化合物はWO 98/56788、WO99/1130、WO99/1131、WO99/61  
10 437、WO00/26209、WO00/63204などに記載の方法またはそれに準じた方法等により得られる。また、B環がオキサゾール環である化合物はWO00/63204など、またB環がチアゾール環である化合物は特開昭60-58981号公報、特開昭61-10580号公報、特開平5-70446号公報、特表平7-503023号公報、DE-A-3601411、WO93  
15 /15071、WO00/64894などに記載の方法またはそれに準じた方法等により得られる。さらに、B環がピラゾール環である化合物はWO98/52940、WO00/31063、WO99/39116などに記載の方法を、またB環がイソオキサゾール環である化合物は特開2000-86657号公報、B環がピロール環である化合物はWO97/5877、WO99/43680に  
20 記載の方法またはそれに準じた方法等により得られる。

また、本発明の新規化合物(Im)((In)、(If'),(Ig'),(Ih'))、さらに以下の化合物(Io)、(Ip)を含む)またはその塩の製造法を以下に説明する。

化合物(Im)は、上記化合物(I)の合成に用いられる方法またはそれに準  
25 じた方法などにより得られるほか、下記の反応式1、2および3で示される方法又はそれに準じた方法等により得られる。ここで、化合物(Im)の製造法を手短かに記載する。

化合物(Im)またはその塩は、

式



〔式中、C環は置換基を有していてもよい4-ピリミジニル基を、

5 Halはハロゲンを、

R<sup>2m</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す〕で表される化合物またはその塩と、式R<sup>1m</sup>C(S)NH<sub>2</sub>〔式中、R<sup>1m</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を示す〕〔化合物R<sup>1m</sup>C(S)NH<sub>2</sub>について、本明細書中以下

10 、化合物(VII)を参照のこと〕で表される化合物またはその塩とを反応させ

ることを特徴とする方法によって製造することができる(詳細には、以下の反応

式1、2、3および4を参照のこと)。

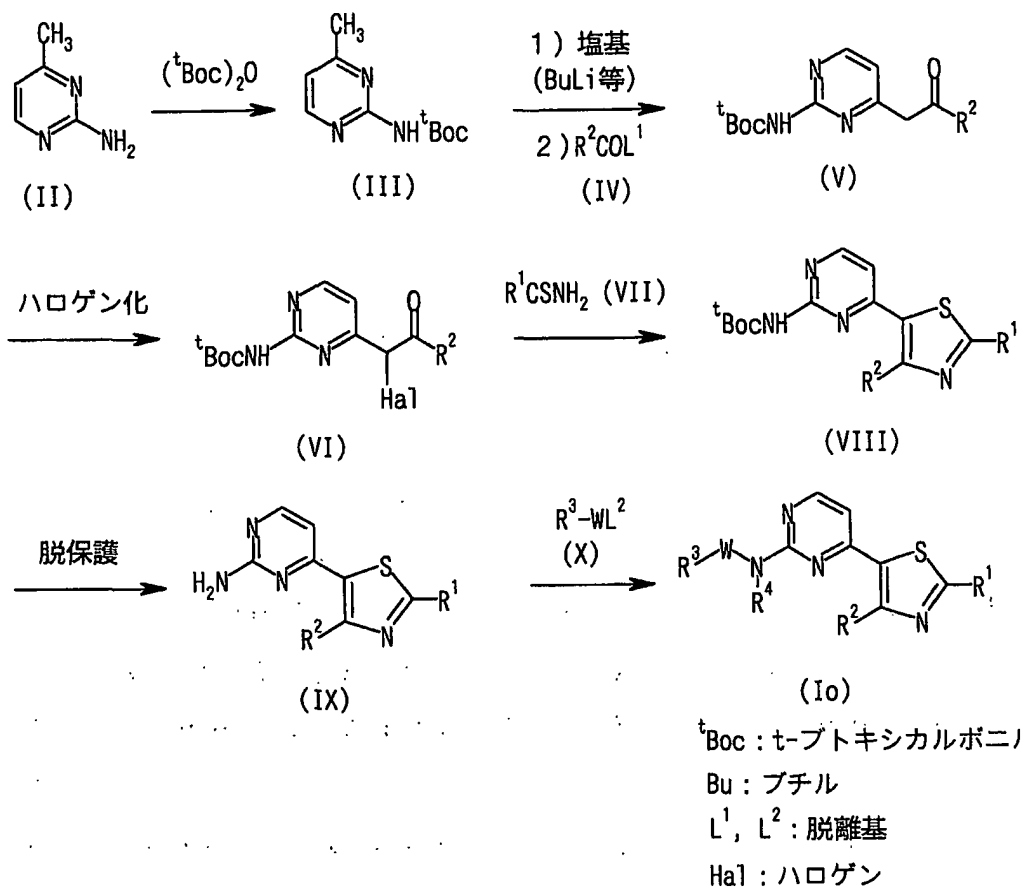
反応式1、2、3および4中の化合物の各記号は、前記と同意義を示す。反応

式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(I

15 )の塩と同様のもの等が挙げられる。また、化合物(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XV)、(XVI)、(XVIII)及び(XIX)は、市販されている場合には市販品をその

まま用いることもでき、自体公知の方法又はこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

反応式1



以下、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>（反応式2）は、脱離基を示す。L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>で示される「脱離基」としては、例えば(1)C<sub>1-6</sub>アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ等）、(2)ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、(3)N-C<sub>6-10</sub>アリール-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ（例、N-フェニル-N-メチルアミノ等）、(4)C<sub>6-10</sub>アリール及び（又は）C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよい3ないし7員環状アミノ（例、ピロリジノ、モルホリノ、メチルアジリジン-1-イル等）、(5)N-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルコシアミノ（N-メトキシ-N-メチルアミノ等）等、(6)ヒドロキシ、(7)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(8)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-5</sub>アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、(9)置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニルオキシ、(10)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-5</sub>アル

キルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル等）、(11)置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及びニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ（例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等）等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、*m*-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及びニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等）等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニル、*m*-ニトロベンゼンスルホニル、*p*-トルエンスルホニル等が挙げられる。

化合物(III)は化合物(II)を二炭酸ジ-*t*-ブチルにより保護して得られる。

二炭酸ジ-*t*-ブチルの使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約0.8ないし約5モル、好ましくは約1ないし約1.5モルである。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、エステル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約0ないし約100℃、好ましくは約0ないし約60℃である。反応時間は、通常約5分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(V)は、化合物(III)を塩基で処理した後、化合物(IV)を縮合することによって得られる。

塩基の使用量は、化合物(III) 1モルに対し、約0.8ないし約5モル、好

ましくは約2ないし約2.5モルである。

該「塩基」としては、例えばn-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類やナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が用いられる。

- 5 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-78ないし約60℃、好ましくは約-78ないし約20℃である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5時間

- 10 ないし約3時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 化合物(VI)は、化合物(V)をハロゲン類又は金属ハロゲン化物で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

該「ハロゲン類」としては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

該「金属ハロゲン化物」としては、臭化銅(II)、塩化銅(II)等のハロゲン化銅が挙げられる。

従って、化合物(VI)中、Halは、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲンを示す。

- 20 ハロゲン類又は金属ハロゲン化物の使用量は、化合物(V)1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

塩基の使用量は、化合物(V)1モルに対し、約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約3モルである。

- 25 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン  
30 等の第3級アミン類等が挙げられる。



本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。  
該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エス  
テル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素  
類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以  
5 上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 $-20$ ないし約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ で  
ある。反応時間は、通常約 $5$ 分ないし約 $24$ 時間、好ましくは約 $10$ 分ないし約  
5時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできる  
10 が、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト  
グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (VIII) は、化合物 (VI) と化合物 (VII) とを縮合することにより得  
られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

化合物 (VII) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく  
15 、また、自体公知の方法又はこれに準じた方法、更には以下の反応式 4 で示され  
る方法等により得られる。

化合物 (VII) の使用量は、化合物 (VI) 1 モルに対し、約 $0.5$ ないし約 $3$   
モル、好ましくは約 $0.8$ ないし約 $2$ モルである。

塩基の使用量は、化合物 (VI) 1 モルに対し、約 $1$ ないし約 $30$ モル、好まし  
20 くは約 $1$ ないし約 $10$ モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、  
炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の  
芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、  
シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチ  
25 ルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホ  
リン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。  
該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水  
素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコー  
30 ル類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約－５ないし約２００℃、好ましくは約５ないし約１５０℃である。反応時間は、通常約５分ないし約７２時間、好ましくは約０．５ないし約３０時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物（IX）は、化合物（VIII）を酸又は塩基を用いて脱保護することにより得られる。

酸及び塩基の使用量は、化合物（VIII）１モルに対し、それぞれ約０．１ないし約５０モル、好ましくは約１ないし約２０モルである。

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約１０分ないし約５０時間、好ましくは約３０分ないし約１２時間である。反応温度は、通常約０ないし約２００℃、好ましくは約２０ないし約１２０℃である。

化合物（Io）は、化合物（IX）と化合物（X）とを所望により塩基の存在下縮合することによって得られる。

化合物（XVIII）の使用量は、化合物（XVII）１モルに対し、約０．８ないし約５モル、好ましくは約１ないし約３モルである。

塩基の使用量は、化合物（XVII）１モルに対し、約０．１ないし約５モル、好

ましくは約0.8ないし約2.5モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリブ  
5   ロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジ  
10   イソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

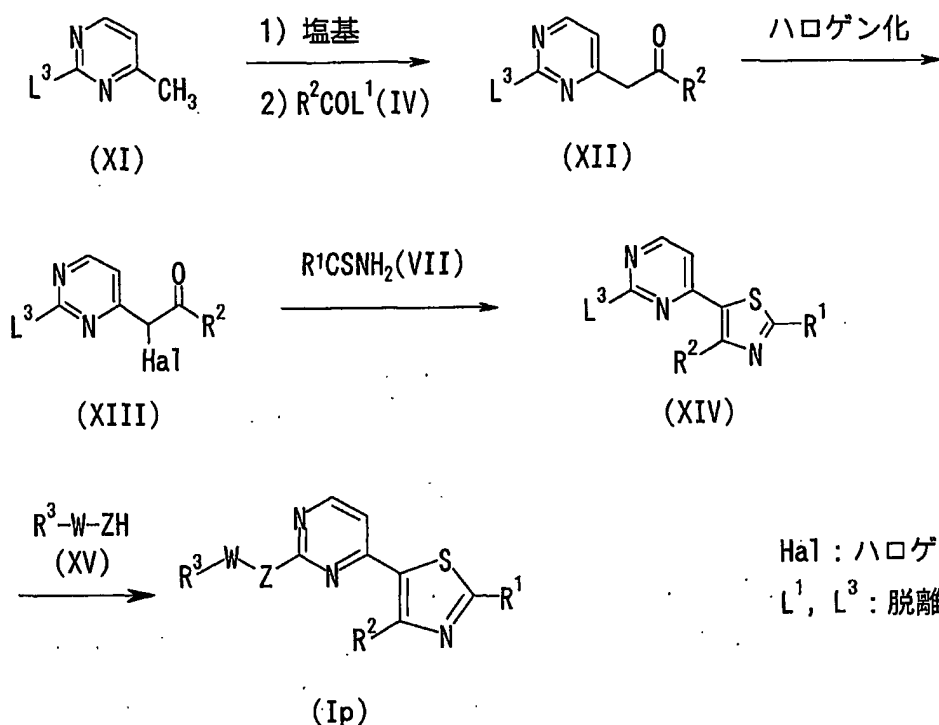
該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類又はこれら二種以上の混合物等が用  
15   いられる。

反応温度は、通常約-78ないし約100℃、好ましくは約-78ないし約70℃である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5ないし約20時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできる  
20   が、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。この後、所望により、アルキル化、アシル化等を行うことによりR<sup>4</sup>が、水素原子以外の化合物を合成することもできる。

反応式2

25



化合物 (XII) は、化合物 (XI) を塩基で処理した後、化合物 (IV) を縮合することによって得られる。

- 5 塩基の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 3 モル、好ましくは約 1 ないし約 1.2 モルである。

該「塩基」としては、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

- 10 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約  $-78$  ないし約  $60^\circ\text{C}$ 、好ましくは約  $-78$  ないし約  $20^\circ\text{C}$  である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 3 時間である。

- 15 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XIII) は、化合物 (XII) をハロゲン類又は金属ハロゲン化物で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

該「ハロゲン類」としては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

- 5 該「金属ハロゲン化物」としては、臭化銅 (II)、塩化銅 (II) 等のハロゲン化銅が挙げられる。

従って、化合物 (XIII) 中、Hal は、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲンを示す。

- 10 ハロゲン類又は金属ハロゲン化物の使用量は、化合物 (XIII) 1 モルに対し、約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (XII) 1 モルに対し、約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モルである。

- 15 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第 3 級アミン類等が挙げられる。

- 20 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エステル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 25 反応温度は、約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。

- 30 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XIV) は、化合物 (XIII) と化合物 (VII) とを縮合することにより得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

化合物 (VII) の使用量は、化合物 (XIII) 1 モルに対し、約 0.5 ないし約 3 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 2 モルである。

- 5 塩基の使用量は、化合物 (XIII) 1 モルに対し、約 1 ないし約 30 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、  
10 シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

- 15 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約-5 ないし約 200℃、好ましくは約 5 ないし約 150℃である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 時間ないし約 30 時間である。

- 20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (Ip) は、化合物 (XIV) と化合物 (XV) を縮合することにより得られる。

- 25 本反応は所望により塩基の存在下で行う。

化合物 (XV) の使用量は、化合物 (XIV) 1 モルに対し、約 1 ないし約 100 モル、好ましくは約 1 ないし約 30 モルである。

- 30 該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、

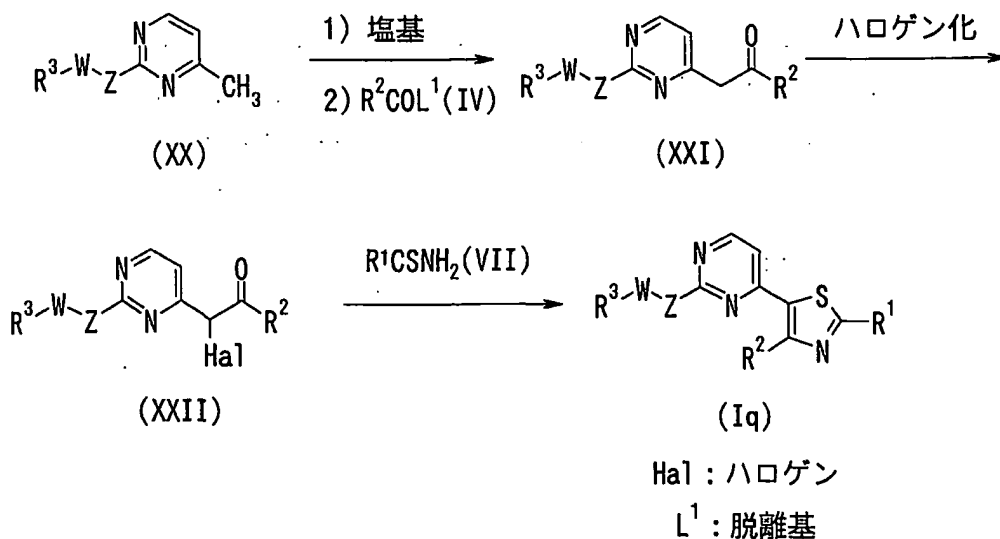
- シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約-5ないし約200℃、好ましくは約5ないし約120℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5時間ないし約30時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

反応式3



化合物 (XXI) は、化合物 (XX) を塩基で処理した後、化合物 (IV) を縮合することによって得られる。

塩基の使用量は、化合物 (XX) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 3 モル、好ましくは約 1 ないし約 1.2 モルである。

- 5 該「塩基」としては、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 10 反応温度は、通常約  $-78$  ないし約  $60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約  $-78$  ないし約  $20^{\circ}\text{C}$  である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 3 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト

- 15 グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XXII) は、化合物 (XXI) をハロゲン類又は金属ハロゲン化物で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

該「ハロゲン類」としては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

- 20 該「金属ハロゲン化物」としては、臭化銅 (II)、塩化銅 (II) 等のハロゲン化銅が挙げられる。

従って、化合物 (XXII) 中、Hal は、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲンを示す。

- 25 ハロゲン類又は金属ハロゲン化物の使用量は、化合物 (XXI) 1 モルに対し、約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (XXI) 1 モルに対し、約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モルである。

- 30 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、



ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

- 5 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エステル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 10 反応温度は、約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト  
15 グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(Iq)は、化合物(XXII)と化合物(VII)とを縮合することにより得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

化合物(VII)の使用量は、化合物(XXII)1モルに対し、約0.5ないし約3モル、好ましくは約0.8ないし約2モルである。

- 20 塩基の使用量は、化合物(XXII)1モルに対し、約1ないし約30モル、好ましくは約1ないし約10モルである。

- 該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、  
25 シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

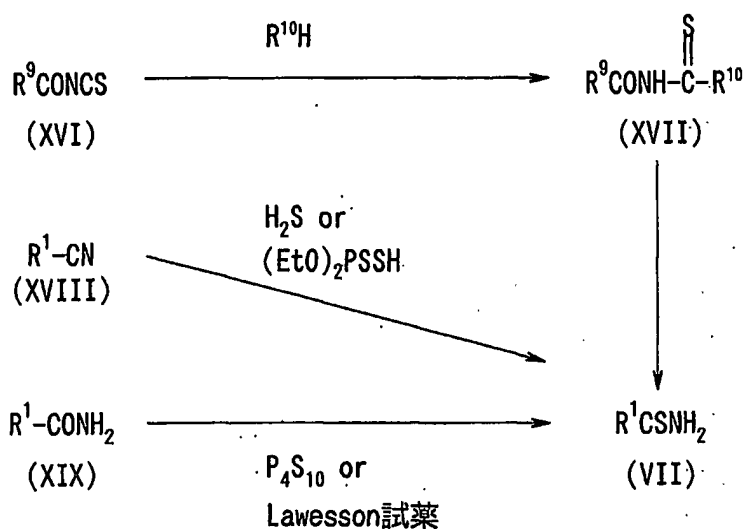
- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水  
30 素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、

ル類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 $-5$ ないし約 $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $5$ ないし約 $150^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約 $5$ 分ないし約 $72$ 時間、好ましくは約 $0.5$ 時間ないし約 $30$ 時間である。

- 5 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

反応式 4



10 [R<sup>10</sup>は置換基を有していてもよいアミノ基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

化合物 (XVII) は、化合物 (XVI) と式 R<sup>10</sup>H で表されるアミン類 (例えば、1-プロピルアミン、1-ブチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、  
15 4-メチルピペラジン、4-フェニルピペリジン等、好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、4-メチルピペラジン等) とを縮合することにより得られる。

化合物 (XVII) 中、R<sup>9</sup> は、芳香族炭化水素基またはアルコキシを示す。該「芳香族炭化水素基」としては、置換基を有していても良いフェニル基等が挙げら  
20 れる。該「アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イ

ソプロボキシ、ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ等が挙げられる。

該「アミン類」の使用量は、化合物 (XVI) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

- 5 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 -5 ないし約 200 °C、好ましくは約 5 ないし約 120 °C である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 3

- 10 0 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 15 化合物 (VII) は、化合物 (XVII) を酸又は塩基を用いて加水分解することにより得られる。

酸及び塩基の使用量は、化合物 (XVII) 1 モルに対し、それぞれ約 0.1 ないし約 50 モル、好ましくは約 1 ないし約 20 モルである。

- 20 該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

- 25 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スル

ホキシンド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約10分ないし約50時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は、通常約0ないし約200℃、好ましくは約20ないし約120℃である。

- 5 化合物(VII)は、化合物(XVIII)を塩基の存在下、硫化水素で処理することによっても得られる。

硫化水素の使用量は、化合物(XVIII)1モルに対し、約1ないし約30モルである。

- 塩基の使用量は、化合物(XVIII)1モルに対し、約1.0ないし約30モル、  
10 好ましくは約1.0ないし約10モルである。

- 該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類  
15 等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 20 本反応は、常圧又は加圧下で行われる。反応温度は、通常約-20ないし約80℃、好ましくは約-10ないし約30℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5時間ないし約30時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト  
25 グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

また、化合物(VII)は、化合物(XVIII)を酸の存在下、ジチオリン酸-O, O-ジエチルで処理することによっても得られる。

ジチオリン酸-O, O-ジエチルの使用量は、化合物(XVIII)1モルに対し、約

0.9ないし約2モルである。

酸の使用量は、化合物 (XVIII) 1モルに対し、約3.0ないし約30モル、好ましくは約3.0ないし約10モルである。

該「酸」としては、例えば塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素、塩酸、臭化水素酸などの鉱酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、アミド類、エーテル類、エステル類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

10 反応温度は、通常約0ないし約80℃、好ましくは約0ないし約30℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5時間ないし約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

15 化合物 (VII) は、化合物 (XIX) を五硫化リン又はローソン (Lawesson) 試薬で処理することによっても得られる。

五硫化リン又はローソン試薬の使用量は、化合物 (XIX) 1モルに対して、約0.5ないし約10モル、好ましくは約0.5ないし約3モルである。

20 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常10分ないし約50時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は、通常約0ないし約150℃、好ましくは約20ないし約120℃である。

生成物 (VII) は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、

クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (Im) がアシルアミノ体である場合は、対応するアミノ体を自体公知のアシル化反応に付して目的物を得ることもできる。

例えば、化合物 (Im) 中、 $R^1$  が置換基を有していてもよいアシルアミノである化合物は、対応する 2-チアゾールアミンとアシル化剤とを、所望により塩基又は酸の存在下、反応させることにより得られる。

アシル化剤の使用量は、対応する 2-チアゾールアミン 1 モルに対し、約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

該「アシル化剤」としては、例えば、目的物のアシル基に対応するカルボン酸又はその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等）等が挙げられる。

塩基又は酸の使用量は、対応する 2-チアゾールアミン 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキッド類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は約 -20 ないし約 150 °C、好ましくは約 0 ないし約 100 °C である。反応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (Im) が N-オキシド体である場合には対応するピリミジン体を有機過酸で処理することにより得られる。

有機過酸の使用量は、対応するピリミジン体1モルに対し、約0.8ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「有機過酸」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸等が挙げられる。

- 5 本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 10 反応温度は、約-20℃ないし約130℃、好ましくは約0℃ないし約100℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5時間ないし約12時間である。

また、N-オキシド体は、対応するピリミジン体を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸又は金属酸化物の存在下で処理することによっても得られる。

- 15

過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、対応するピリミジン体1モルに対し、約0.8ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

- 20 該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えば tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。

塩基、酸又は金属酸化物の使用量は、対応するピリミジン体1モルに対し約0.1ないし約30モル、好ましくは約0.8ないし約5モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

- 25 該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等が挙げられる。

該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム（例、 $V_2O_5$ 等）、四酸化

オスミウム ( $\text{OsO}_4$ )、酸化タングステン (例、 $\text{WO}_3$ 等)、酸化モリブデン (例、 $\text{MoO}_3$ 等)、二酸化セレン ( $\text{SeO}_2$ )、酸化クロム (例、 $\text{CrO}_3$ 等) 等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。

- 5 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 10 反応温度は、約 $-20^\circ\text{C}$ ないし約 $130^\circ\text{C}$ 、好ましくは約 $0^\circ\text{C}$ ないし約 $100^\circ\text{C}$ である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5時間ないし約12時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 15 化合物 (Im) がS-オキシド体である場合には対応するスルフィド体を過酸化化物で処理することにより得られる。

過酸化物の使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し、約0.8ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

- 20 該「過酸化物」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸、過硫酸カリウム、メタ過ヨウ素酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。

- 25 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 $-20^\circ\text{C}$ ないし約 $130^\circ\text{C}$ 、好ましくは約 $0^\circ\text{C}$ ないし約 $100^\circ\text{C}$ である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5時間ないし約12時間である。



また、S-オキシド体は、対応するスルフィド体を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸および／又は金属酸化物の存在下、処理することによっても得られる。

過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し、約0.8ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えば tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。

該「塩基、酸又は金属酸化物」の使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し約0.1ないし約30モル、好ましくは約0.8ないし約5モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等が挙げられる。

該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム（例、 $V_2O_5$ 等）、四酸化オスミウム（ $OsO_4$ ）、酸化タングステン（例、 $WO_3$ 等）、酸化モリブデン（例、 $MoO_3$ 等）、二酸化セレン（ $SeO_2$ ）、酸化クロム（例、 $CrO_3$ 等）等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 $-20^{\circ}C$ ないし約 $130^{\circ}C$ 、好ましくは約 $0^{\circ}C$ ないし約 $100^{\circ}C$ である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできる

が、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えばホルミル又はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

ヒドロキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、 $C_{7-11}$ アラルキル（例えば、ベンジル等）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-11}$ アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭

素、ヨウ素等)、 $C_{1-6}$ アルキル (例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等)、 $C_{7-11}$ アラルキル (例えば、ベンジル等)、 $C_{6-10}$ アリール (例えば、フェニル、ナフチル等)、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いられ  
5、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、更に所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換  
10 反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることで行うことにより化合物 (I) を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座 14、15 巻、1977 年 (丸善出版) 等に記載の方法が採用される。

前記「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等が挙げられる。

15 前記「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。

前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

20 前記「脂肪族炭化水素類」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

前記「芳香族炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等が挙げられる。

25 前記「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、ルチジン、キノリン等が挙げられる。

前記「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等が挙げられる。

前記「ケトン類」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

30 前記「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が挙げら

れる。

前記「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

5 前記「有機酸類」としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

前記「エステル類」としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸アミル、プロピオン酸メチル等が挙げられる。

上記反応により、目的物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の  
10 塩に変換することもできる。かくして得られる本発明の化合物（I）は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

本発明の化合物（I）が、コンフィギュレーショナル アイソマー（立体配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー（配座異性体）等として存在する  
15 場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物（I）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

本発明の化合物（I）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

20 また、本発明の化合物（I）は、水和物又は非水和物であってもよい。

本発明の化合物（I）は同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 等）等で標識されていてもよい。

本発明の化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-  
25

4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ビバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等); 化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ビバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等); 化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ビバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等); 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

本発明の化合物 (I) またはそのプロドラッグ (以下、本発明の化合物と略記する場合がある) は、優れた c-Jun N 末端キナーゼ (JNK) 阻害作用を有し、また毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品、例えば JNK 阻害剤として有用である。

本発明の化合物を含有してなる本発明の医薬は、哺乳動物 (例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等) に対して、優れた JNK 阻害作用を示し、(経口) 吸収性、(代謝) 安定性等にも優れるため、JNK 関連疾患や c-Jun 関連疾患、例えば急性膵炎、慢性膵炎、成人呼吸困難症候群、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、重症筋無力症、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カボジ肉腫、消耗性疾患、ハンチントン病、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血、血管新生緑内障、幼児性血管腫、血

管増殖、心肥大、異常免疫応答、発熱、細胞老化、アポトーシス関連疾患などの予防・治療剤として用いることができる。

さらに、本発明の化合物の中でも、JNK阻害作用の他に、p38MAPキナーゼ阻害作用または（および）炎症性サイトカイン阻害作用〔例えば、TNF- $\alpha$ 阻害作用（例、TNF- $\alpha$ 産生阻害作用、TNF- $\alpha$ 作用阻害作用など）、インターロイキン-1（IL-1）阻害作用、インターロイキン-6（IL-6）阻害作用など〕などを併有している化合物が好ましい。

このように、JNK阻害作用の他に、p38MAPキナーゼ阻害作用または（および）炎症性サイトカイン阻害作用〔例えば、TNF- $\alpha$ 阻害作用など〕を併有している本発明の化合物は、毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品、例えばJNK阻害剤、p38MAPキナーゼ阻害剤、炎症性サイトカイン産生阻害剤、TNF- $\alpha$ 阻害剤（例、TNF- $\alpha$ 産生阻害剤、TNF- $\alpha$ 作用阻害剤など）、IL-1阻害剤、IL-6阻害剤などとして有用である。

本発明で用いられる化合物（I）のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 阻害薬は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- $\alpha$ 阻害作用（TNF- $\alpha$ 産生阻害作用、TNF- $\alpha$ 作用阻害作用）、インターロイキン-1（IL-1）阻害作用、インターロイキン-6（IL-6）阻害作用、ホスホジエステラーゼIV（PDE IV）阻害作用等を有し、また毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品、p38MAPキナーゼ阻害剤、TNF- $\alpha$ 産生阻害剤、IL-1阻害剤、IL-6阻害剤、PDE IV阻害剤等として有用である。

本発明で用いられる化合物（I）のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 阻害薬は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- $\alpha$ 阻害作用を示し、（経口）吸収性、（代謝）安定性等にも優れるため、p38MAPキナーゼ関連疾患やTNF- $\alpha$ 産生関連疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患（例、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、アトピー性皮膚炎、炎症、炎症性眼疾患、アジ

ソン病 (Addison's disease)、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病 (Crohn's disease)、乾せん、リウマチ、中枢神経障害 (例えば、脳出血及び脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症等)、神経変性疾患 (例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、エイズ脳症)、髄膜炎、糖尿病、関節炎 (例、慢性関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、滑膜炎)、骨粗鬆症、毒血症 (例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群)、炎症性腸疾患 (例、クローン病、潰瘍性大腸炎)、炎症性肺疾患 (例、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核)、あるいは悪液質 (例、感染による悪液質、癌性悪液質、後天性免疫不全症候群 (エイズ) による悪液質)、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染 (例、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染)、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧、汎発性血管内凝固症候群等、特に慢性関節リウマチ、変形性関節症等の予防・治療剤として用いることができる。

また、本発明で用いられる化合物 (I) の p38MAPキナーゼ阻害薬または (および) TNF- $\alpha$ 阻害薬は、PDE IV阻害作用を有し、炎症に起因する疾患、例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、糖尿病、移植片対宿主疾患、多発性硬化症、敗血症、乾癬、骨粗鬆症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、肥満、心不全等の予防・治療剤として用いることができる。

従って、JNK阻害作用の他に、p38MAPキナーゼ阻害作用または (および) 炎症性サイトカイン阻害作用 [例えば、TNF- $\alpha$ 阻害作用など] を併有している本発明の化合物を含有してなる本発明の医薬組成物は、哺乳動物 (例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等) に対して、優れたJNK阻害作用、p38MAPキナーゼ阻害作用、炎症性サイトカイン阻害作用、TNF- $\alpha$ 阻害作用を示し、(経口) 吸収性、(代謝)

安定性等にも優れるため、例えば炎症性疾患（例えば急性膵炎、慢性膵炎、肝炎、喘息、成人呼吸困難症候群、髄膜炎、関節炎（例、痛風性関節炎、滑膜炎など）、脊椎炎（例、リウマチ様脊椎炎など）、炎症性骨疾患、炎症性眼疾患、炎症性肺疾患（例、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核など）、気管支炎など）、自己免疫性疾患（例えば腎炎、アジソン病（Addison's disease）、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬など）、破壊性骨疾患（例えば、変形性関節症、骨粗鬆症、多発性骨髄腫など）、増殖性疾患（例えば、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カボジ肉腫など）、消耗[性]疾患、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、クロイツフェルトーヤコブ病、外傷性神経変性疾患、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患など）、中枢神経障害（例えば、脳出血及び脳梗塞等の脳血管障害、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患、脳虚血、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症など）、心臓病（例えば、心筋虚血症、虚血性心疾患、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、急性心不全、心肥大など）、高血圧、腎虚血、透析低血圧、血管新生関連疾患（例えば、固形腫瘍、血管新生緑内障、幼児性血管腫など）、血管増殖、動脈硬化症、汎発性血管内凝固症候群、異常免疫応答、毒血症（例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群など）、肺梗塞、移植片対宿主反応、発熱、感染症（例えばウイルス感染（例、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染等）、細菌感染症など）、悪液質（例、感染による悪液質、癌性悪液質、後天性免疫不全症候群（エイズ）による悪液質等）、皮膚炎、放射線皮膚炎、骨吸収、細胞老化、アポトーシス関連疾患などの予防・治療剤として用いることができる。

また、本発明の新規化合物 (Im) [(In)、(If')、(Ig')、(Ih')、(



I o)、(I p)を含む〕は、上記のp 3 8 MAPキナーゼ阻害作用、炎症性サイトカイン阻害作用または(および) JNK阻害作用を有し、上記の関連疾患の予防・治療剤として用いることができる。

本発明の化合物を含有してなる本発明製剤は、毒性が低く、かつ、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明の化合物をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤として、経口的又は非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。本発明の化合物の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、p 3 8 MAPキナーゼ関連疾患予防・治療剤として、例えば関節炎の患者(体重約60 kg)に対し、1日当たり、有効成分〔本発明の化合物〕として約0.01ないし約30 mg/kg 体重、好ましくは約0.1ないし約20 mg/kg 体重を、更に好ましくは約1ないし約20 mg/kg 体重を1日1ないし数回に分けて経口投与すればよい。

本発明の製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、

ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、エチルヒドロキシセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素、水不溶性レーキ色素、天然

色素（例、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラ等）等が挙げられる。

甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア等が挙げられる。

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物以外の薬物と併用して使用することが  
5 できる。

本発明の化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、以下のものが挙げられる。

#### （１）非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）

##### ① Classical NSAIDs

10 アルコフェナク、アセクロフェナク、スリンダク、トルメチン、エトドラク、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、メクロフェナム酸、メロキシカム、テオキシカム、ロルノキシカム、ナブメトン、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリ  
15 ウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、ブラソプロフェン、フロクタフェニン、ピロキシカム、エビリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、  
20 アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコボラミン、モルヒネ、ベチジン、レボルファイノール、オキシモルフォンまたはその塩など。

##### ②シクロオキシゲナーゼ抑制薬（COX-1選択的阻害薬、COX-2選択的阻害薬など）

25 サリチル酸誘導体（例、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリンなど）、MK-663、バルデコキシブ、SC-57666、チラコキシブ、S-2474、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェンなど。

##### ③COX阻害と5-リボキシゲナーゼ阻害を併せ持つ薬物

ML-3000、p54(COX 阻害 & 5-リボキシゲナーゼ阻害)など。

④Nitric oxide遊離型 NSAIDs

(2) 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)

①金製剤

5 Auranofinなど。

②ペニシラミン

D-ペニシラミン

③スルファサラジン

④抗マラリア薬

10 クロロキンなど。

⑤ピリミジン合成阻害薬

レフルノマイドなど。

⑥プログラフ

(3) 抗サイトカイン薬

15 (I) タンパク質製剤

(i) TNF阻害薬

エタナーセプト、インフリキシマブ、D2E7、CDP-571、PASSTNF- $\alpha$ 、可溶性 TNF- $\alpha$ 受容体、TNF- $\alpha$ 結合蛋白、抗 TNF- $\alpha$ 抗体など。

(ii) インターロイキン-1阻害薬

20 アナキンラ(インターロイキン-1 受容体拮抗薬)、可溶性インターロイキン-1 受容体など。

(iii) インターロイキン-6阻害薬

MBA (抗インターロイキン-6 受容体抗体)、抗インターロイキン-6 抗体など。

(iv) インターロイキン-10薬

25 インターロイキン-10など。

(v) インターロイキン-12阻害薬

抗インターロイキン-12 抗体など。

(vi) インターフェロン- $\alpha$ および- $\gamma$ 阻害、およびTNF- $\alpha$ 阻害を併せ持つ

薬物（ポリクローナル抗体）

AGT-1

(II) 非タンパク質製剤

(i) MAPキナーゼ阻害薬

5 PD-98059 など。

(ii) 遺伝子調節薬

SP-100030、NF- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B, IKK-1, IKK-2, AP-1 などシグナル伝達に関係する分子の阻害薬など。

(iii) サイトカイン産生抑制薬

10 T-614、SR-31747、ソナチモドなど。

(iv) TNF- $\alpha$ 変換酵素阻害薬

(v) インターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素阻害薬

HMR3480/VX-740 など。

(vi) インターロイキン-6拮抗薬

15 SANT-7 など。

(vii) インターロイキン-8阻害薬

IL-8拮抗薬、CXCR1 & CXCR2拮抗薬など。

(viii) ケモカイン拮抗薬

MCP-1拮抗薬など。

20 (ix) インターロイキン-2受容体拮抗薬

デニロイキン、ディフチトックスなど。

(x) Therapeutic vaccines

TNF- $\alpha$ ワクチンなど。

(xi) 遺伝子治療薬

25 インターロイキン-4、インターロイキン-10、可溶性インターロイキン-1受容体、可溶性 TNF- $\alpha$ 受容体など抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬。

(xii) アンチセンス化合物

ISIS-104838 など。

(4) 免疫調節薬 (免疫抑制薬)

(i) T細胞分化調節薬

6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(1, 2,  
5 4-トリアゾール-1-イルメチル)キノリン-3-カルボン酸エチルエステル  
(特開平7-118266号公報)

(ii) その他

メトトレキサート、シクロホスファミド、MX-68、アチプリモド、ディハイドロ  
クロライド、BMS-188667、CKD-461、リメクソロン、シクロスポリン、タクロリ  
10 ムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブ  
リン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフ  
ェロンなど。

(5) ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキサステロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアム  
15 シノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセ  
トニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコル  
チゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど  
。

(6) p38MAPキナーゼ阻害薬またはTNF- $\alpha$ 産生阻害薬

20 WO98/57966、WO98/56377、WO98/25619、W  
O98/07425、WO98/06715、US5739143、WO97/  
35855、WO97/33883、WO97/32583、WO97/250  
48、WO97/25046、WO96/10143、WO96/21654、  
WO95/07922、WO2000/09525、WO99/17776、W  
25 O99/01131、WO98/28292、WO97/25047、WO97  
/25045、US5658903、WO96/21452、WO99/189  
42、US5756499、US5864036、US6046208、US5  
716955、US5811549、US5670527、US5969184  
、WO2000/31072、WO2000/31063、WO2000/20

402、WO2000/18738、WO2000/17175、WO2000  
/12497、WO2000/12074、WO2000/07991、WO2  
000/07980、WO2000/02561、US6096711、WO9  
9/64400、WO99/61440、WO99/59959、WO99/5  
5 8523、WO99/58502、WO99/57101、WO99/3211  
1、WO99/32110、WO99/26657、WO99/20624、W  
O99/18942、WO99/15164、WO99/00357、WO98  
/52940、WO98/52937、WO98/52558、WO98/06  
715、WO97/22256、WO96/21452、WO2000/433  
10 66、WO2000/42003、WO2000/42002、WO2000/  
41698、WO2000/41505、WO2000/40243、WO20  
00/34303、WO2000/25791、WO2000/17204、W  
O2000/10563、US6080546、WO99/61426、WO9  
9/32463、WO99/32121、WO99/17776、WO98/2  
15 8292、WO98/27098、WO98/25619、WO98/2086  
8、WO97/35855、WO97/32583、WO97/25048、W  
O97/25047、WO97/25046、WO97/25045、US56  
58903、WO96/40143、WO96/21654、WO2000/5  
5153、WO2000/55120、WO2000/26209、US604  
20 6208、US5756499、US5864036、特開2000-8665  
7、WO99/59960、WO99/21859、WO99/03837、W  
O99/01449、WO99/01136、WO99/01130、US59  
05089、WO98/57966、WO98/52941、WO98/478  
99、WO98/07425、WO97/33883、WO2000/4221  
25 3、WO99/58128、WO2000/04025、WO2000/402  
35、WO2000/31106、WO97/46228、WO2000/59  
904、WO2000/42003、WO2000/42002、WO2000  
/41698、WO2000/10563、WO99/61426、WO99/  
32463、US6002008、WO98/43960、WO98/2709  
30 8、WO97/35856、WO97/35855、WO96/22985、特

開昭6 1-1 4 5 1 6 7号公報に記載されている化合物。

(7) その他

(i) T細胞阻害薬

IR-501 (T細胞受容体ペプチド)など。

5 (ii) イノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) 阻害薬

マイコフェノレート モフェチル、VX-497 など。

(iii) 接着分子阻害薬

ISIS-2302、セレクチン阻害薬、ELAM-1、VCAM-1、ICAM-1 など。

(iv) サリドマイド

10 (v) カテプシン阻害薬

(vi) マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 阻害薬

BB-3644、CGS-27023A、Bay-12-9566、KB-E7785、L-758354、POL-641 など。

(vii) グルコースー6ーリン酸脱水素酵素阻害薬

CBF-BS2 など。

15 (viii) Hydroortate 脱水素酵素 (DHODH) 阻害薬

(ix) ホスホジエステラーゼ IV (PDE IV) 阻害薬

CG-1088 など。

(x) ホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害薬

(xi) iNOS阻害薬

20 NOX-200 など。

(xii) Microtubule 刺激薬

パクリタキセルなど。

(xiii) Microtubule 阻害薬

リユーマコンなど。

25 (xiv) MHCクラスII拮抗薬

ZD-2315 など。

(xv) Prostacyclin 作働薬

イロプロストなど。



- (xvi) CD 4 拮抗薬  
4162W94、ケリキシマブなど。
- (xvii) CD 2 3 拮抗薬
- (xviii) L T B 4 受容体拮抗薬
- 5 CGS-25019C など。
- (xix) 5-リボキシゲナーゼ阻害薬  
ジリユートンなど。
- (xx) コリンエステラーゼ阻害薬  
ガラントミンなど。
- 10 (xxi) チロシンキナーゼ阻害薬  
YT-146 など。
- (xxii) カレプシンB阻害薬
- (xxiii) Adenosine deaminase 阻害薬  
ベントスタチンなど。
- 15 (xxiv) 骨形成刺激薬  
(2R, 4S) - ( - ) - N - [ 4 - (ジエトキシホスホリルメチル) フェニル ] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 4 - メチル - 7, 8 - メチレンジオキシ - 5 - オキソ - 3 - ベンゾチエピン - 2 - カルボキサミドまたはその塩 (特開平 8 - 231659) など。
- 20 (xxv) ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬  
TMC-2A など。
- (xxvi) TRK-530、TOK-8801
- (xxvii) コラーゲン作働薬  
AI-200 など。
- 25 (xxviii) Capsaicin クリーム
- (xxix) ヒアルロン酸誘導体  
シンビスク(hylan G-F 20)、オルソビスクなど。
- (xxx) 硫酸グルコサミン

(xxxi) アミプリローゼ。

上記以外の併用薬物としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、不整脈治療薬、降圧利尿薬、抗凝血症薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、抗高脂血症薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、血管拡張薬、血管収縮薬、糖尿病治療薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

#### (1) 抗菌薬

##### ①サルファ剤

スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など。

##### ②キノリン系抗菌薬

ナリジクス酸、ピベミド酸三水和物、エノキサシン、ソルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシンなど。

##### ③抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール（塩酸エタンブトール）、パラアミノサリチル酸（パラアミノサリチル酸カルシウム）、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど。

##### ④抗好酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど。

##### ⑤抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ピタラビン、ガンシクロビルなど。

## ⑥抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど。

## ⑦抗スピロヘータ薬

## 5 ⑧抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフトジジム、セフピラミド、セフスロジン、セフメノキシム、セフボドキシムプロキセチル、セフピロム、セファゾラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiotics), 38, 877-885 (1985)〕、アゾール系化合物〔2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル]-3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン、フルコナゾール、イトラコナゾール等〕など。

## (2) 抗真菌薬

①ポリエチレン系抗生物質 (例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシンなど)

②グリセオフルビン、ピロールニトリンなど

③シトシン代謝拮抗薬（例、フルシトシンなど）

④イミダゾール誘導体（例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ピホナゾール、クロコナゾールなど）

5 ⑤トリアゾール誘導体（例、フルコナゾール、イトラコナゾールなど）

⑥チオカルバミン酸誘導体（例、トリナフトールなど）など。

### （３）抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネなど。

### 10 （４）鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロベラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレブタリン、オキシペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロベトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チベピジン、クエン酸ベントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキシソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステインなど。

### 20 （５）鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ベントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラール、トリクロホスナトリウムなど。

### （６）麻酔薬

#### （６－１）局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカ

イン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシプロカイン、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼイン) など。

#### (6-2) 全身麻酔薬

- ①吸入麻酔薬 (例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルランなど)、
- ②静脈麻酔薬 (例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム、ペントバルビタールなど) など。

#### (7) 抗潰瘍薬

- 塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジンなど。

#### (8) 不整脈治療薬

- ①ナトリウムチャンネル遮断薬 (例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、リドカイン、メキシレチン、フェニトインなど)、
- ② $\beta$ 遮断薬 (例、プロプラノロール、アルプレノロール、塩酸ブフェタロール、オクスプレノロール、アテノロール、アセブタロール、メトプロロール、ピソプロロール、ビンドロール、カルテオロール、塩酸アロチノロールなど)、
- ③カリウムチャンネル遮断薬 (例、アミオダロンなど)、
- ④カルシウムチャンネル遮断薬 (例、ベラパミル、ジルチアゼムなど) など。

#### (9) 降圧利尿薬

- ヘキサメトニウムブロミド、塩酸クロニジン、ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、フロセミド、エタクリン酸、ブメタニド、メフルシド、アゾセミド、スピロノラクトン、ガンレノ酸カリウム、トリウムテレン、アミロリド、アセタゾラミド、D-マンニトール、イソソルビド、アミノフィリン、ベントリニウム、メカミルアミン、エカラジン、クロニジン、ジルチアゼム、ニフェジピンなど。

#### (10) 抗凝血薬

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテイン C、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビン III、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、ガベキサート、クエン酸ナトリウム、オザグレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、塩酸チクロピジン、ベントキシフィリン、ジピリダモール、チソキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼなど。

#### (11) 精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、プロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど。

#### (12) 抗精神病薬

塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ベルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカブラミン、スルピリド、ゾテピンなど。

#### (13) 抗腫瘍薬

6 酸素原子 (N-クロロアセチルカルバモイル) フマギロール、プレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシン D、マイトマイシン C、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸プレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロホスファミド、メルファラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸リ

ユープロレリン、酢酸ブセレリンなど。

(14) 抗高脂血症薬

クロフィブラート、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロ  
ボキシ)フェニル]プロピオン酸エチル〔ケミカル・アンド・ファーマシューテ  
5 イカル・プレティン (Chem. Pharm. Bull), 38, 2792-2796 (19  
90)〕、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール、ベザフィブラート、  
クリノフィブラート、ニコモール、コレスチラミン、デキストラン硫酸ナトリウ  
ムなど。

(15) 筋弛緩薬

10 プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミ  
ン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾ  
キサゾン、エベリゾン、チザニジンなど。

(16) 抗てんかん薬

フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼボキシド、ト  
15 リベタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム  
、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど。

(17) 抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミト  
リブチリン、塩酸ノルトリブチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マ  
20 プロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンなど。

(18) 抗アレルギー薬

ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリベレナミン、メトジラミン、  
クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナト  
リウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケト  
25 チフェン、テルフェナジン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、エピナスチン、塩  
酸オザグレル、برانلカスト水和物、セラトロダストなど。

(19) 強心薬

トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフ

リン、ドパミン、ドブタミン、デノバミン、アミノフィリン、ベシナリン、アムリノン、ピモベンダン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ーストロファンチンなど。

#### (20) 血管拡張薬

- 5    オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキサベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど。

#### (21) 血管収縮薬

ドパミン、ドブタミン、デノバミンなど。

#### (22) 糖尿病治療薬

- 10    トルブタミド、クロルプロバミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、トラザミド、アカルボース、エバルレスタット、トログリタゾン、グルカゴン、グリミジン、グリブジド、フェンフォルミン、プフォルミン、メトフォルミンなど。

#### (23) 麻薬拮抗薬

- 15    レバロルファン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など。

#### (24) (脂溶性) ビタミン薬

① ビタミンA類：ビタミンA<sub>1</sub>、ビタミンA<sub>2</sub>およびパルミチン酸レチノール

② ビタミンD類：ビタミンD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>およびD<sub>5</sub>

- ③ ビタミンE類： $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、ニコチン酸dl- $\alpha$ -トコフェロール
- 20

④ ビタミンK類：ビタミンK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub>およびK<sub>4</sub>

⑤ 葉酸 (ビタミンM) など。

#### (25) ビタミン誘導体

- 25    ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロール、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1- $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD<sub>3</sub>誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD<sub>2</sub>誘導体など。

#### (26) 抗喘息薬



塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシブレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、برانルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、プロピオン酸ベクロメタゾンなど。

10 (27) 頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサートなど。

(28) アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウムなど。

(29) アレルギー性鼻炎治療薬

15 クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、メキタジンなど。

(30) 昇圧薬

20 ドバミン、ドブタミン、デノバミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ーストロファンチンなど。

(31) その他

ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセログリン、プロスタグランジン類など。

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

25 (1) 本発明の化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

(2) 患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、

(3) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

(4) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

- 5 (5) 本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

以下、本明細書では、本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせる医薬を、「本発明の併用剤」と称する場合がある。

- 本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、滑膜切除術後、ProSORBA column を用いた治療後、単核細胞治療法を用いた後などに、本発明の併用剤を用いることもできる。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、
- 10 組み合わせ等により適宜選択することができる。

- 本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明
- 20 の化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与など）などが挙げられる。

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医

薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣

5 に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等があげられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の

10 添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

15

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

20

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

25

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素、水不溶性レーキ色素、天然色素（例、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラ等）等が挙げられる。

甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビア等が挙げられる。

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1な

いし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

- 5     また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

- 例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）  
10   80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート8-0、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及  
15   びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香  
酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレン  
20   グリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

- 経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併  
25   用薬物を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）又は滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコ

ール 6000 など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートスクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ゴム類、セルロース誘導体、ビニル重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤など）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕

本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

〔1〕注射剤およびその調製

- 5 本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

- 10 上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

- 注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は0.5～50% (w/v)、好ましくは3～20% (w/v) 程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～50% (w/v)、好ましくは3～20% (w/v) が  
15 好ましい。

- また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート8.0、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（例、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、  
20 無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤はpH調節剤の添加によりpHを2～12、好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

- 5 注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば 100℃～121℃の条件で5分～30分間、高圧加熱滅菌するのがよい。

- さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

## 〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

- 15 被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えば、エチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO（アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、



硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

- 膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（前記はいずれもBFグツドリッチ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよい。

- 該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアシル基又はカルボキシアシル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

- 徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90%（w/w）、好ましくは約35ないし約80%（w/w）、さらに好ましくは約40ないし75%（w/w）、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30%（w/w）、好ましくは約3ないし約15%（w/w）である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50%（w/w）以下、好ましくは約5～約40%（w/w）、さらに好ましくは約5～約35%（w/w）である。ここで上記%（w/w）は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた

核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### I. 薬剤を含む核の調製

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000 $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400 $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤、凝集防止剤、潤滑剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w) である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム(ECG505)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン(クロスボビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級

アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、バンコーティング法、流動層コーティング法や溶融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100 $\mu$ mないし約1,500 $\mu$ mであるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15%（w/w）、好ましくは約1ないし約10%（w/w）、さらに好ましくは約2ないし約8%（w/w）である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、バンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

## II. 核の被膜剤による被覆

前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質及びpH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約9

0% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし35% (w/w) である。

被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

速放性製剤は、液状（例、溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（例、粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤などの非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限

定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーン  
スターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖  
、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カル  
シウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマン  
5 ニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせ  
て使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約9  
9.4%（w/w）、好ましくは約20～約98.5%（w/w）、さらに好ましく  
は約30～約97%（w/w）である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約9  
10 5%（w/w）、好ましくは約1～約60%（w/w）の範囲から適宜選択する  
ことができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する  
。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（  
五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化  
15 成（株）製、アクジゾル等）、クロスボピドン（例えば、BASF社製、コリド  
ンCL等）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボ  
キシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（  
木村産業製、エキスプロタブ）、部分 $\alpha$ 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）  
などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有  
20 効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用い  
ることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用でき  
る。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などによ  
り適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30%（  
w/w）、好ましくは約0.5～約15%（w/w）である。

25 速放性製剤が経口固型製剤である場合、上記の組成に加えて、所望により固型  
製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤として  
は、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム粉末、メチルセル  
ロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース

、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど)、滑沢剤(例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸(例えば、アエロジル(日本アエロジル)など)、界面活性剤(例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など)、着色剤(例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類など)、必要ならば、矯味剤(例えば、甘味剤、香料など)、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニュレーター、万能練合機(畑鉄工所製)、流動層造粒機FD-5S(パウレック社製)等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのまま、あるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤(例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等)に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

### 〔3〕舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バッカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠(フィルム)であってもよい。

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために、例えば、 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはゴム（例、トラガカントゴム、アカシアゴム、ガーゴムなど）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウムなど）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマーなど）など、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バツカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボボールなど）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムを室温若しくは加温下で乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明の化合物または併用薬物に対して不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。



該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ(psyllium)種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーゴム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；  
5   ；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形成の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤、  
15   に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

防腐剤、抗酸化剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。好適な防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。好適な抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸等が挙げられる。好適な界面活性剤としては、例えば、ポリソルベート80、マクロゴール等が挙げられる。好適な増粘剤としては、例えば、天然ゴム類、セルロース誘導体等が挙げられる。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラールド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、  
25

ラスベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤には、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適切な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アボモルフィンが含まれる。

製剤としては、通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の化合物または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）本発明の化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バッカルなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、上述の着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、セブシスの患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それ

それ1日約0.01~約1000mg/kg、好ましくは約0.01~約100mg/kg、より好ましくは約0.1~約100mg/kg、とりわけ約0.1~約50mg/kgを、なかでも約1.5~約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、  
5 前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分  
10 の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001~2000mg、好ましくは約0.01~500mg、さらに好ましくは、約0.1~100mg程度であり、これを通常1日1~4回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分~3日以内、好ましくは10分~1日以内、より好ましくは15分~1時間以内に本発明の化合物を投与する方法  
20 が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分~1日以内、好ましくは10分~6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約0.001~200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約0.005~100mg/kgを1日量として経口投与する。  
25

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、

また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約 10℃ないし約 35℃を示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。但し、収率は mol/mol%を示す。

以下の実験例に記載の遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Maniatis 著、ColdSpring Harbor Laboratory 刊、1989 年) に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s: シングレット (singlet)

d: ダブルレット (doublet)

10 t: トリプレット (triplet)

q: カルテット (quartet)

dd: ダブルダブルレット (double doublet)

ddd: ダブルダブルダブルレット (double double doublet)

dt: ダブルトリプレット (double triplet)

15 br: ブロード (broad)

J: カップリング定数 (coupling constant)

Hz: ヘルツ (Hertz)

CDCl<sub>3</sub>: 重クロロホルム

DMSO-d<sub>6</sub>: ジメチルスルホキシド-d<sub>6</sub>

20 <sup>1</sup>H-NMR: プロトン核磁気共鳴

Me: メチル

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号: 1〕

プライマー JNK 1-U の塩基配列を示す。

25 〔配列番号: 2〕

プライマー JNK 1-L の塩基配列を示す。

〔配列番号: 3〕

プライマー MKK 7-U の塩基配列を示す。

〔配列番号: 4〕

プライマーMKK7-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

プライマーCAM7-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：6〕

5 プライマーCAM7-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：7〕

プライマーc-Jun-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：8〕

プライマーc-Jun-Lの塩基配列を示す。

## 10 実施例

### 参考例 1

#### 1-ブロモ-3-エチルベンゼン

3-エチルアニリン(10.0 g, 82.5 mmol)の50%硫酸水溶液(43.6 g)に0°Cで亜硝酸ナトリウム(6.83 g, 99.0 mmol)の水溶液(16.5 mL)を30分かけて滴下した。  
15 。得られた反応混合物を0°Cで45分間かき混ぜた。このジアゾニウム塩の溶液を、ゆるやかに加熱還流している臭化銅(I)(12.4 g, 86.6 mmol)の48%臭化水素酸溶液(82.5 mL)に少しずつ加えた。加えた後、反応混合物を30分間加熱還流した。  
20 。反応混合物を室温に冷やしてエチルエーテルで抽出した。抽出液を1N-水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、ろ過、乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 20 : 1)で精製して表題化合物6.13 g(収率 40%)を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.23 (3H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.63 (2H, q,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.11-7.20 (2H, m), 7.28-7.38 (2H, m)。

### 25 参考例 2

参考例1に準じ、3-エチルアニリンの代わりに、3-(1-メチルエチル)アニリンを用いて下記の参考例化合物2を合成した。

参考例化合物2 : 1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼン

油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.24 (6H, d,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 2.77-2.99 (1H, m), 7.03-7.16 (2H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.37 (1H, s).

### 参考例 3

#### 3-エチル安息香酸

- 5 アルゴン雰囲気下、1-ブロモ-3-エチルベンゼン(5.1 g, 28 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(45 mL)を、マグネシウム片(0.74 g, 31 mmol)のテトラヒドロフラン混合物(5.0 mL)に滴下し、そのまま 30 分間かき混ぜた。粉碎したドライアイスに反応混合物を加えてそのまま 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1)で精製して表題化合物 3.87 g(収率 93%)を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.28 (3H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.73 (2H, q,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.34-7.50 (2H, m), 7.92-7.98 (2H, m).

### 15 参考例 4

参考例 3 に準じ、1-ブロモ-3-エチルベンゼンの代わりに、1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼンおよび 1-ブロモ-4-フルオロ-3-メチルベンゼンをそれぞれ用いて下記の参考例化合物 4-1 および 4-2 を合成した。

参考例化合物 4-1 : 3-(1-メチルエチル)安息香酸

### 20 油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.29 (6H, d,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 2.98-3.06 (1H, m), 7.38-7.54 (2H, m), 7.90-8.02 (2H, m).

参考例化合物 4-2 : 4-フルオロ-3-メチル安息香酸

融点 165-167°C。

### 25 参考例 5

#### 3-エチルベンゾイルクロリド

3-エチル安息香酸(9.40 g, 62.6 mmol)を 0°Cで塩化チオニル(45 mL)にゆっくり加え、N,N-ジメチルホルムアミド(3 滴)を滴下した。得られた反応混合物をそ

のまま 2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、未精製のまま次の反応に用いた。

#### 参考例 6

参考例 5 に準じ、3-エチル安息香酸の代わりに、3-(1-メチルエチル)安息香酸  
5、4-フルオロ-3-メチル安息香酸をそれぞれ用いて下記の参考例化合物 6-1 および 6-2 を合成した。

参考例化合物 6-1 : 3-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 6-2 : 4-フルオロ-3-メチルベンゾイルクロリド

10 未精製のまま次の反応に用いた。

#### 参考例 7

N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

プロピレンイミン(12 mL, 0.15 mol)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を 1N-  
水酸化ナトリウム水溶液に加えた。この混合物に 0°C で 4-クロロベンゾイルクロ  
15 リド(25 g, 0.14 mol)を滴下した。滴下終了後、更に 30 分攪拌した。反応混合  
物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 25 g(  
収率 89%)を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 2.15 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 2.51-2.6  
20 6 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.93-8.01 (2H, m).

#### 参考例 8

参考例 7 に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、3-クロロベンゾイ  
ルクロリド、3-メチルベンゾイルクロリド、3-エチルベンゾイルクロリド、3-(  
1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-フルオロ-3-メチルベンゾイルクロリド  
25 および 3-フルオロベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 8  
-1 ~ 8-6 を合成した。

参考例化合物 8-1 : N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.40 (3H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 2.17 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 2.53-2.68 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=7.7, 8.1\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, ddd,  $J=1.5, 2.2, 8.1\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, dt,  $J=7.7, 1.5\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=1.5, 2.2\text{Hz}$ ).

参考例化合物 8-2 : N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

5 油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.39 (3H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 2.41 (3H, s), 2.51-2.66 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.79-7.87 (2H, m).

参考例化合物 8-3 : N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.27 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 2.52-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.32-7.41 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m).

参考例化合物 8-4 : N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン

油状物。

15  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.29 (6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 2.51-2.64 (2H, m), 2.87-3.10 (1H, m), 7.33-7.46 (2H, m), 7.84 (1H, dt,  $J=7.0, 1.8\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, s).

参考例化合物 8-5 : N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

20  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.39 (3H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 2.33 (s, 3H), 2.51-2.61 (2H, m), 7.06 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.81-7.90 (2H, m).

参考例化合物 8-6 : N-(3-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

25  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.40 (3H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 2.16 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 2.52-2.68 (2H, m), 7.25 (1H, ddd,  $J=1.1, 2.6, 8.4\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, ddd,  $J=5.5, 7.7, 8.1\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, ddd,  $J=1.5, 2.6, 8.1\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, ddd,  $J=1.1, 1.5, 7.7\text{Hz}$ ).

参考例 9



## 2-フルオロ-4-メチルピリジン

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 33巻, 1667-1675頁, 1990年に記載の方法に準じて合成した。

5 沸点 82-86°C (10kPa)。

## 参考例 10

## 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピリジン

シンセシス (Synthesis), 877-882頁, 1996年あるいはジャーナル  
オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry), 61  
10 巻, 4810-4811頁, 1996年に記載の方法に従って合成した。

## 参考例 11

## 2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン(44 mL, 0.31 mol)の無水テトラヒ  
ドロフラン(300 mL)溶液を-78°Cに冷却し、かき混ぜながら 1.6M n-ブチルリチウ  
ムヘキサン溶液(190 mL, 0.31 mol)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、  
15 続いて 2-フルオロ-4-メチルピリジン(34.5 g, 0.31 mol)の無水テトラヒドロフ  
ラン(30 mL)溶液を加えた。反応混合物を-10°Cで 30 分間かき混ぜた。反応溶液  
を-78°Cに冷却し N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン(52 g, 0.30 mol)の  
無水テトラヒドロフラン(30 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で 2 時間かき  
20 混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗  
い、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルから再結晶すること  
により表題化合物 35 g(収率 52%)を得た。

融点 66-67°C。

## 参考例 12

25 参考例 11 に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-(  
3-クロロベンゾイル)プロピレンイミンを用いて、下記の参考例化合物 12 を合  
成した。

参考例化合物 12 : 1-(3-クロロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン

融点 84-86°C。

## 参考例 1 3

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

- 5 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピリジン(146 g, 0.700 mol)の無水テトラヒドロフラン(1.30 L)溶液を-78°Cに冷却し、かき混ぜながら 1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(875 mL, 1.40 mol)を滴下した。滴下終了後 0°Cで 30 分間かき混ぜた後、-78°Cに冷却した。N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン(123 g, 0.700 mol)の無水テトラヒドロフラン(130 mL)溶液を滴下した。滴下終了後、-78°Cで 1 時間かき混ぜた後、室温に昇温し、1 時間かき混ぜた。反応混  
10 合物に飽和食塩水(1.30 L)を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、あわせた有機層を乾燥濃縮した。この粗結晶を酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物 185 g (収率 81%)を得た。

融点 144-146°C。

## 参考例 1 4

- 15 参考例 1 3 に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミンおよび N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミンをそれぞれ用いて、下記の  
20 参考例化合物 1 4 - 1 ~ 1 4 - 6 を合成した。

参考例化合物 1 4 - 1 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)エタノン

融点 152-153°C。

- 参考例化合物 1 4 - 2 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-[  
25 3-(1-メチルエチル)フェニル]エタノン

融点 176-177°C。

参考例化合物 1 4 - 3 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノン

融点 143-144°C。

参考例化合物 1 4 - 4 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)エタノン

融点 164-165°C。

- 5 参考例化合物 1 4 - 5 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-クロロフェニル)エタノン

融点 155-156°C。

参考例化合物 1 4 - 6 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-エチルフェニル)エタノン

- 10 融点 122-123°C。

参考例 1 5

2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

- 15 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン(50.0 g, 0.153 mol)を 2N-塩酸(260 mL)に加え、混合物を 100°Cで 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥、濃縮した。粗結晶をイソプロピルエーテルで洗い、表題化合物 29.1 g(収率 84%)を得た。

融点 119-120°C。

参考例 1 6

- 20 参考例 1 5 に準じ、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノンの代わりに 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)エタノンを用いて、下記の参考例化合物 1 6 を合成した。

参考例化合物 1 6 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)エタノン

- 25 融点 173-175°C。

参考例 1 7

N-[4-[2-(3-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド

2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン(24.0 g, 0.106 mol

)のアセトニトリル(500 mL)溶液にベンゾイルクロリド(27.0 mL, 0.233 mol)を 0 °Cで加えた。得られた混合物にトリエチルアミン(35.6 mL, 0.256 mol)を滴下し、室温で 4 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取した。

- 5 水層を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った。抽出液を乾燥、濃縮した。得られた残渣と固体をテトラヒドロフラン(450 mL)とメタノール(10 mL)の溶液に溶かし、1N-水酸化ナトリウム水溶液(256 mL)を加えた。反応混合物を 2 時間かき混ぜ、濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1)で精製し、得られた油状物をエチルエーテルで結晶化して、表題化合物 19.5 g(10 収率 56%)を得た。

融点 67-69°C。

#### 参考例 18

参考例 17 に準じ、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノンの代わりに 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)エタノンを用いて、

- 15 下記の参考例化合物 18 を合成した。

参考例化合物 18 : N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド

融点 121-123°C。

#### 参考例 19

- 20 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン(185 g, 0.566 mol)の酢酸(400 mL)溶液に臭素(29.2 mL, 0.566 mol)を加え、混合物を 80°Cで 2 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残渣をアセトニト

- 25 リル-酢酸エチルで結晶化させて、表題化合物 171 g(収率 78%)を得た。

融点 182-185°C。

#### 参考例 20

参考例 19 に準じ、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-

メチルフェニル)エタノンの代わりに 2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、1-(3-クロロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-クロロフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-エチルフェニル)エタノンおよび 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 20-1~20-8 をそれぞれ合成した。

参考例化合物 20-1 : 2-ブromo-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 20-2 : 2-ブromo-1-(3-クロロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.52-7.56 (1H, m), 7.64 (1H, t,  $J$  = 8.0Hz), 7.77-7.82 (1H, m), 8.05-8.09 (1H, m), 8.16 (1H, t,  $J$  = 1.8Hz), 8.32 (1H, d,  $J$  = 5.2Hz), 10.23 (1H, br s).

参考例化合物 20-3 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-1-(3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 199-200°C。

参考例化合物 20-4 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.24 (6H, d,  $J$  = 6.6Hz), 3.00 (1H, septet,  $J$  = 6.6Hz), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.46-7.65 (2H, m), 7.88-7.98 (4H, m), 8.09 (1H, br s).

参考例化合物 20-5 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 206-207°C。

参考例化合物 20-6 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 202-203°C。

参考例化合物 20-7 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-エチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 46-47°C。

10 参考例化合物 20-8 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 225-226°C。

参考例 21

N-[4-[1-ブロモ-2-(3-メチルフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズア

15 ミド臭化水素酸塩

N-[4-[2-(3-メチルフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド(19.0 g, 57.5 mmol)の酢酸(60 mL)溶液に臭素(3.0 mL, 57.5 mmol)を室温で 1 時間かけて滴下し、反応混合物をそのまま 2 時間かき混ぜた。析出した粗結晶をろ過し、酢酸エチルで洗い、表題化合物 25.4 g(収率 90%)を得た。

20 融点 203-206°C。

参考例 22

参考例 21 に準じ、N-[4-[2-(3-メチルフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミドの代わりに N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミドを用いて、下記の参考例化合物 22 を合成した。

25 参考例化合物 22 : N-[4-[1-ブロモ-2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド臭化水素酸塩

融点 212-213°C。

参考例 23

## チオブチルアミド

ブチロニトリル(10.0 g, 145 mol)を 4N-塩化水素の酢酸エチル溶液(100 mL)に溶かした。この溶液にジチオリン酸-0,0-ジエチル(26.7 mL, 0.160 mol)を加え、混合物を室温で 22 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。ろ液を飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で精製し、表題化合物 6.68 g(収率 45%)を得た。

## 油状物

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.99 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.72-1.93 (2H, m), 2.64 (2H, t, J= 7.6Hz), 7.02 (1H, br s), 7.77 (1H, br s).

## 参考例 2 4

参考例 2 3 に準じ、ブチロニトリルの代わりに、1-メチルピペリジン-4-カルボニトリルを用いて、下記の参考例化合物 2 4 を合成した。

参考例化合物 2 4 : 1-メチルピペリジン-4-カルボチオアミド

融点 216-220°C。

## 参考例 2 5

[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩〔2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノンの代わりに、2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン(8.46 g, 36.9 mmol)を用いて参考例 1 9 に従って合成した。〕とチオ尿素(3.03 g, 39.8 mmol)のアセトニトリル(50 mL)混合物にトリエチルアミン(5.2 mL, 37.3 mmol)を加え、80°Cで 2 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、析出した固体をろ取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 3.67 g(収率 35 %)を得た。

融点 214-218°C。

## 参考例 2 6

2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール  
 2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水  
 素酸塩(11 g, 29 mmol)とチオプロピオンアミド(2.7 g, 30 mmol)の N,N-ジメチ  
 5 ルホルムアミド(30 mL)溶液を室温で 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素  
 ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いし、乾燥後、  
 溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エ  
 チル = 4 : 1)で精製して表題化合物 3.3 g(収率 38 %)を得た。

## 油状物

10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.64 (3H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.34 (3H, s), 3.10 (2H, q,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.84-6.86 (1H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.13-7.25 (3H, m), 7.37 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ).

## 参考例 2 7

参考例 2 6 に準じ、2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニ  
 15 ル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-  
 (3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩を用いて、下記の参考例化合物 2 7 を  
 合成した。

参考例化合物 2 7 : 2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニ  
 ル)-1,3-チアゾール

20 融点 102-103°C。

## 参考例 2 8

4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミ  
 ン

2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素  
 25 酸塩(125 g, 0.323 mol)とチオプロピオンアミド(28g, 0.314 mol)の N,N-ジメチ  
 ルホルムアミド(1200 mL)溶液を室温で 14 時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去  
 し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を  
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った後、乾燥、濃縮した。粗結晶をヘキサ



ン-酢酸エチル = 1 : 1 で洗って、表題化合物 76.0 g(収率 82%)を得た。

融点 144-146°C。

#### 参考例 29

- 参考例 28 に準じ、チオプロピオンアミドの代わりに、チオブチルアミドを用  
5 いて下記の参考例化合物 29 を合成した。

参考例化合物 29 : 4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イ  
ル]-2-ピリジルアミン

融点 113-115°C。

#### 参考例 30

- 10 参考例 28 に準じ、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-1-(3-メチルフェニル  
)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-1-(3-  
フルオロフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-  
1-(4-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-  
1-(3-エチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-  
15 ブromo-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩および 2-(2-ア  
ミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]エタノン臭化水素  
酸塩をそれぞれ用いて下記の参考例化合物 30-1~30-5 を合成した。

参考例化合物 30-1 : 4-[2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-  
イル]-2-ピリジルアミン

- 20 融点 153-154°C。

参考例化合物 30-2 : 4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-  
イル]-2-ピリジルアミン

融点 136-137°C。

- 参考例化合物 30-3 : 4-[2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-  
25 イル]-2-ピリジルアミン

融点 128-129°C。

参考例化合物 30-4 : 4-[2-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3-チ  
アゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 134-135°C。

参考例化合物 3 0 - 5 : 4-[2-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 80-81°C。

5 参考例 3 1

[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.29 g, 1.0 mmol)とベンジルアミン(1.2 mL, 11 mmol)の混合物を 150°C

- 10 で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いし、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で精製して表題化合物 0.16 g(収率 41%)を得た。

融点 178-179°C。

15 参考例 3 2

参考例 3 1 に準じ、ベンジルアミンの代わりに、シクロヘキシルアミンおよびシクロペンチルアミンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 3 2 - 1 および 3 2 - 2 を合成した。

参考例化合物 3 2 - 1 : [5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

20

融点 168-169°C。

参考例化合物 3 2 - 2 : [5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 169-170°C。

25 参考例 3 3

N-シクロペンチル-4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール(0.48 g, 1.6 mmol)とシクロペンチルアミン(1.6 mL, 16 mmol)の混合物を 14 時

間加熱還流させた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いし、乾燥、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶して表題化合物 0.19 g(収率 33%)を得た。

5 融点 117-118°C。

#### 参考例 3 4

4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-ピリジルアミン塩酸塩

4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール  
10 (0.35 g, 1.1 mmol) と(S)-1-フェニルエチルアミン(1.4 mL, 11 mmol) の混合物を 150°C で 16 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いし、乾燥、濃縮した。得られた油状物を 10%塩酸-メタノールで処理して表題化合物 0.27 g(収率 56%)を得た。

15 融点 165-166°C。

#### 参考例 3 5

N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン  
20 (0.80 g, 2.7 mmol) のテトラヒドロフラン(8 mL)溶液に、フェニルアセチルクロリド(0.47 mL, 3.0 mmol)を加え、得られた混合物にトリエチルアミン(0.41 mL, 3.0 mmol)を加えた。反応混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 20 : 1 ~ 4 : 1)で精製し、イソプロピルエーテルから結晶化することにより表題化合物 0.75 g(収率 67%)を得た。

融点 107-108°C。

#### 参考例 3 6

参考例 3 5 に準じ、フェニルアセチルクロリドの代わりに、プロピオニルクロ

リドを用いて、下記の参考例化合物 3 6 を合成した。

参考例化合物 3 6 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 103-104°C。

5 参考例 3 7

参考例 3 5 に準じ、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンの代わりに、4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンおよび 4-[2-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 3 7-1 ~ 3 7-5 を合成した。

10 参考例化合物 3 7-1 : N-[4-[2-プロピル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 109-111°C。

参考例化合物 3 7-2 : N-[4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 150-151°C。

20 参考例化合物 3 7-3 : N-[4-[2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 113-114°C。

参考例化合物 3 7-4 : N-[4-[2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

25 融点 155-156°C。

参考例化合物 3 7-5 : N-[4-[2-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 112-113°C。

参考例 3 8

N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-2-チオフエンカルボキサミド

- 4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミン(0.50 g, 1.7 mmol) のテトラヒドロフラン(10 mL) 溶液に、2-チオフエンカルボニルクロリド(0.36 mL, 3.4 mmol) を加え、得られた混合物にトリエチルアミン(0.52 mL, 3.7 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥、濃縮した。残渣を濃塩酸(5 mL) に溶解し、40°C で 14 時間かき混ぜた。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。
- 10 抽出液を乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、イソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化することにより表題化合物 0.56 g(収率 82%)を得た。

融点 102-103°C。

#### 参考例 39

- 15 参考例 38 に準じ、2-チオフエンカルボニルクロリドの代わりに、3-チオフエンカルボニルクロリド、4-メトキシベンゾイルクロリド、4-メチルベンゾイルクロリド、3-フルオロベンゾイルクロリド、4-フルオロベンゾイルクロリドおよび 3,5-ジクロロベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 39-1 ~ 39-6 を合成した。
- 20 参考例化合物 39-1 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-チオフエンカルボキサミド

融点 99-101°C。

参考例化合物 39-2 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-4-メトキシベンズアミド

- 25 融点 124-125°C。

参考例化合物 39-3 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-4-メチルベンズアミド

融点 105-106°C。

参考例化合物 39-4 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール

ル-5-イル]-2-ピリジル]-3-フルオロベンズアミド

融点 101-102°C。

参考例化合物 39-5 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-4-フルオロベンズアミド

5 融点 110-111°C。

参考例化合物 39-6 : 3,5-ジクロロ-N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

融点 77-78°C。

参考例 40

10 参考例 38 に準じ、2-チオフェンカルボニルクロリドの代わりにベンゾイルクロリドを、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルの代わりに、4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルの代わりに、4-[2-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルの代わりにそれぞれ用いて、下記の参考例

15 化合物 40-1 および 40-2 を合成した。

参考例化合物 40-1 : N-[4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

融点 138-139°C。

参考例化合物 40-2 : N-[4-[2-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

融点 108-109°C。

参考例 41

N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

25 [5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.52 g, 1.4 mmol)と 4-ジメチルアミノピリジン(0.051g, 0.42 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)溶液に、ニコチノイルクロリド塩酸塩(0.37 g, 2.1 mmol)を加え、80°Cで 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後

、乾燥、濃縮した。生成した結晶をイソプロピルエーテルで結晶化して表題化合物 0.28 g(収率 59%)を得た。

融点 220-222°C。

#### 参考例 4 2

- 5 6-クロロ-N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.50 g, 1.4 mmol)と 4-ジメチルアミノピリジン(0.052g, 0.43 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)溶液に、6-クロロニコチノイルクロリド塩酸塩(0.46 g, 2.1 mmol)を加え、80°Cで 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1)で精製し、生成した結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.30 g(収率 42%)を得た。

- 15 融点 211-212°C。

#### 参考例 4 3

- 参考例 4 2 に準じ、[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンを用いて、下記の参考例化合物 4 3 を合成した。

参考例化合物 4 3 : 6-クロロ-N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 255-256°C。

#### 参考例 4 4

- 25 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

N-[4-[1-ブromo-2-(3-メチルフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド臭化水素酸塩(0.60 g, 1.2 mmol)と 1-メチルピペリジン-4-カルボチオア

- ミド(0.19 g, 1.18 mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液を室温で 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った後、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(充填剤 Chromatorex NH DM10 20 (商品名、富士シリシア化学製)、ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1)で精製し、生成した結晶を酢酸エチルで再結晶して、表題化合物 0.26 g(収率 46%)を得た。

融点 151-152°C。

#### 参考例 4 5

- 参考例 4 4 に準じ、N-[4-[1-ブロモ-2-(3-メチルフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド臭化水素酸塩のかわりに N-[4-[1-ブロモ-2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド臭化水素酸塩を用いて下記の参考例化合物 4 5 を合成した。

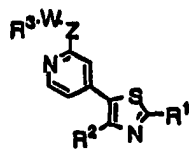
- 参考例化合物 4 5 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

- 15 融点 125-127°C。

参考例 3 2 ~ 4 5 で製造した化合物を表 1 および表 2 に示す。

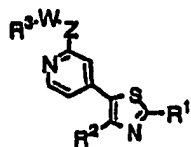


表 1



参考例化合物	R <sup>3</sup>	W	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	付加物	融点 / °C
32-1		-	-NH-	-NH <sub>2</sub>			168-169
32-2		-	-NH-	-NH <sub>2</sub>			169-170
33		-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			117-118
34		(S) -CHMe-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		HCl	165-168
35		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			107-108
36	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			103-104
37-1		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me			109-111
37-2		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			150-151
37-3		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			113-114
37-4		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			155-158
37-5		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			112-113
38		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			102-103
39-1		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			99-101

表 2



参考例化合物	R <sup>3</sup>	W	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 / °C
39-2		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		124-125
39-3		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		105-106
39-4		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		101-102
39-5		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		110-111
39-6		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		77-78
40-1		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		138-139
40-2		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		108-109
41		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NHCO-		220-222
42		-	-NH-	-NHCO-		211-212
43		-	-NH-	-NHCO-		255-258
44		-CO-	-NH-			151-152
45		-CO-	-NH-			125-127

## 参考例 4 6

参考例 7 に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、ベンゾイルクロリド、3-メトキシベンゾイルクロリド、4-メチルベンゾイルクロリド、3-プロモベンゾイルクロリド、2-チオフェンカルボニルクロリドおよび 4-フルオロベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 4 6 - 1 ~ 4 6 - 6 を合成した。

参考例化合物 4 6 - 1 : N-ベンゾイルプロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.15 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 2.52-2.67 (2H, m), 7.40-7.61 (3H, m), 7.98-8.07 (2H, m).

参考例化合物 4 6 - 2 : N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.14 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, ddd,  $J=1.1, 2.6, 8.4$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J=8.4, 7.3$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=1.5, 2.6$  Hz), 7.63 (1H, ddd,  $J=1.1, 1.5, 7.3$  Hz).

参考例化合物 4 6 - 3 : N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 2.12 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 2.42 (3H, s), 2.50-2.62 (2H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.92 (2H, d,  $J=8.1$  Hz).

参考例化合物 4 6 - 4 : N-(3-プロモベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (3H, d,  $J=5.2$  Hz), 2.16-2.18 (1H, m), 2.53-2.65 (2H

, m), 7.34 (1H, t, J= 7.9Hz), 7.65-7.71 (1H, m), 7.95 (1H, d, J= 7.9Hz),  
8.16 (1H, t, J= 1.8Hz).

参考例化合物 4 6 - 5 : N-(2-チオフエンカルボニル)プロピレンイミン  
油状物。

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 1.43 (3H, d, J= 5.2Hz), 2.14 (1H, d, J= 3.6Hz), 2.56-2.7  
2 (2H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m).

参考例化合物 4 6 - 6 : N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 1.39 (3H, d, J= 5.2Hz), 2.14-2.15 (1H, m), 2.52-2.63 (2H  
10 , m), 7.08-7.19 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m).

参考例 4 7

参考例 1 1 に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-(  
4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミンを用いて、下記の参考例化合物 4 7 を  
合成した。

15 参考例化合物 4 7 : 1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノ  
ン

融点 100-101°C。

参考例 4 8

参考例 1 3 に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-ベ  
20 ンゾイルプロピレンイミン、N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(  
3-プロモベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-チオフエンカルボニル)プロピレ  
ンイミン、N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミンおよび N-(4-メチルベン  
ゾイル)プロピレンイミンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 4 8 - 1 ~ 4  
8 - 6 を合成した。

参考例化合物 48-1 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-フェニルエタノン

融点 162-163°C。

参考例化合物 48-2 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン

融点 139-141°C。

参考例化合物 48-3 : 1-(3-プロモフェニル)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)エタノン

融点 132-133°C。

10 参考例化合物 48-4 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(2-チエニル)エタノン

融点 161-162°C。

参考例化合物 48-5 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノン

15 融点 99-100°C。

参考例化合物 48-6 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)エタノン

融点 137-138°C。

参考例 49

20 参考例 19 に準じ、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノンの代わりに 1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン、1-(3-プロモフェニル)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピ

リジル)-1-(4-メチルフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-フェニルエタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(2-チエニル)エタノンおよび 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参

5 考例化合物 49-1~49-7 をそれぞれ合成した。

参考例化合物 49-1 : 2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.16 (1H, s), 7.37-7.54 (4H, m), 8.11-8.24 (2H, m), 8.

10 30 (1H, d, J= 5.0Hz).

参考例化合物 49-2 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-ブロモフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 49-3 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン臭化水素酸塩

15

融点 171-172°C。

参考例化合物 49-4 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 200-201°C。

20

参考例化合物 49-5 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-フェニルエタノン臭化水素酸塩

融点 155-156°C。

参考例化合物 49-6 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(2-チエニル)エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$  : 6.96-7.09 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.32-7.43 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 8.12-8.36 (2H, m).

参考例化合物 49-7 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-メトキシフェ

5 ニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 205-206°C。

参考例 50

参考例 23 に準じ、ブチロニトリルの代わりに、4-(メチルチオ)ベンゾニトリル、バレロニトリル、エチルシアノアセタートをそれぞれ用いて、下記の参考例

10 化合物 50-1 ~ 50-3 を合成した。

参考例化合物 50-1 : 4-(メチルチオ)チオベンズアミド

融点 176-178°C。

参考例化合物 50-2 : チオバレルアミド

油状物

15  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 0.94 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.31-1.49 (2H, m), 1.68-1.83 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 6.92 (1H, br s), 7.73 (1H, br s).

参考例化合物 50-3 : エチル 3-アミノ-3-チオキソプロパナート

油状物。

20  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 1.31 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.85 (2H, s), 4.22 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.74 (1H, br s), 8.92 (1H, br s).

参考例 51

エチル 2-アミノ-2-チオキソアセタート

オキサミド酸エチル(3.21 g, 27.4 mmol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液にローソン試薬(Lawesson's reagent) (6.10 g, 15.1 mmol)を加え、2 時間

加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1~2 : 1)で精製し、イソプロピルエーテルより結晶化させて表題化合物 2.92 g(収率 80%)を得た。

融点 60-62°C。

#### 参考例 5 2

参考例 2 5 に準じ、2-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩を用いて、下記の参考例化合物 5 2 を合成した。

参考例化合物 5 2 : [4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 243-245°C。

#### 15 参考例 5 3

参考例 2 5 に準じ、チオ尿素の代わりに、N-メチルチオ尿素を用いて、下記の参考例化合物 5 3 を合成した。

参考例化合物 5 3 : N-メチル-[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

20 融点 186-187°C。

#### 参考例 5 4

参考例 2 8 に準じ、チオプロピオンアミドの代わりに、チオバレルアミド、エチル 2-アミノ-2-チオキソアセタートおよびエチル 3-アミノ-3-チオキソプロパナートをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 5 4-1~5 4-3 を合成した



°

参考例化合物 5 4 - 1 : 4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

油状物

- 5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 0.98 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.39-1.59 (2H, m), 1.76-1.92 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.04 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, br s), 6.44 (1H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=1.5, 5.4\text{Hz}$ ), 7.09-7.26 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ).

- 参考例化合物 5 4 - 2 : エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルボキシレート

融点 147-148°C.

参考例化合物 5 4 - 3 : エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタート

融点 128-129°C.

15 参考例 5 5

- 参考例 2 8 に準じ、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(3-プロモフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(4-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-フェニルエタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(2-チエニル)エタノン臭化水素酸塩および 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩をそれぞれ用いて下記

の参考例化合物 55-1 ~ 55-7 を合成した。

参考例化合物 55-1 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 132-133°C。

- 5 参考例化合物 55-2 : 4-[4-(3-ブロモフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 132-134°C。

参考例化合物 55-3 : 4-[2-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

- 10 融点 140-141°C。

参考例化合物 55-4 : 4-[2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 126-127°C。

参考例化合物 55-5 : 4-(2-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-ピ

- 15 リジルアミン

融点 158-159°C。

参考例化合物 55-6 : 4-[2-エチル-4-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 159-160°C。

- 20 参考例化合物 55-7 : 4-[2-エチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 130-131°C。

参考例 56

参考例 29 に準じ、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(3-メチルフェニル

)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩を用いて下記の参考例化合物 5 6 を合成した。

参考例化合物 5 6 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イ

5 ル]-2-ピリジルアミン

融点 99-100°C。

#### 参考例 5 7

参考例 5 6 に準じ、チオブチルアミドの代わりに 4-(メチルチオ)チオベンズアミドおよびエチル 3-アミノ-3-チオキソプロパナートをそれぞれ用いて下記の

10 参考例化合物 5 7-1 および 5 7-2 を合成した。

参考例化合物 5 7-1 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 183-184°C。

参考例化合物 5 7-2 : エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタート

15 ル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタート

融点 154-155°C。

#### 参考例 5 8

[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]酢

酸

20 エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタート(7.00 g, 19.8 mmol)のエタノール(40 mL)懸濁液に、1N-水酸化ナトリウム水溶液(40 mL)を加え、そのまま室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を 2N 塩酸(20 mL)で中和した後、生成した固体をろ取した。粗生成物を水洗いし、乾燥させ、表題化合物 6.10 g(収率 95%)を得た。

融点 132-133°C。

#### 参考例 5 9

参考例 5 8 に準じ、エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタートの代わりに、エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルボキシレートおよびエチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタートをそれぞれ用いて下記の参考例化合物 5 9 - 1 および 5 9 - 2 を合成した。

参考例化合物 5 9 - 1 : 5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-カルボン酸

融点 135-136°C。

参考例化合物 5 9 - 2 : [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]酢酸

単離せず次の反応に用いた。

#### 15 参考例 6 0

4-[2-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]酢酸(5.0 g, 15 mmol)を 150°Cで 15 分間かき混ぜた。室温に冷却した後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルから再結晶して表題化合物 4.0 g(収率 93%)を得た。

融点 152-153°C。

#### 参考例 6 1

参考例 6 0 に準じ、[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]酢酸の代わりに、5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェ

ニル)-1,3-チアゾール-2-カルボン酸および[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]酢酸を用いて、下記の参考例化合物 6 1-1 および 6 1-2 を合成した。

参考例化合物 6 1-1 : 4-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-

5   ピリジルアミン

融点 91-92°C。

参考例化合物 6 1-2 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 142-143°C。

10   参考例 6 2

参考例 3 3 に準じ、2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾールの代わりに、N-メチル-[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンを用いて、下記の参考例化合物 6 2 を合成した。

15   参考例化合物 6 2 : N-メチル-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 170-172°C。

参考例 6 3

参考例 6 2 に準じ、シクロペンチルアミンの代わりに、シクロヘキシルアミンを用いて、下記の参考例化合物 6 3 を合成した。

参考例化合物 6 3 : N-メチル-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 211-212°C。

参考例 6 4

参考例 6 3 に準じ、N-メチル-[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、[4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾールおよび 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾールをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 6 4 - 1 ~ 6 4 - 3 を合成した。

参考例化合物 6 4 - 1 : [5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 194-195°C。

- 10 参考例化合物 6 4 - 2 : N-シクロヘキシル-4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 110-112°C。

参考例化合物 6 4 - 3 : N-シクロヘキシル-4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

- 15 融点 106-107°C。

参考例 6 5

参考例 4 1 に準じ、[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、N-シクロペンチル-4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、N-シクロヘキシル-4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、N-メチル-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンおよび N-メチル-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 6 5 - 1 ~ 6 5 - 4 を合成した。

参考例化合物 6 5 - 1 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 201-203°C。

参考例化合物 6 5 - 2 : N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 215-216°C。

参考例化合物 6 5 - 3 : N-メチル-N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 135-136°C。

10 参考例化合物 6 5 - 4 : N-メチル-N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 148-149°C。

#### 参考例 6 6

参考例 4 2 に準じ、6-クロロニコチノイルクロリド塩酸塩の代わりに、6-メチルニコチノイルクロリド塩酸塩および 6-メトキシニコチノイルクロリド塩酸塩をそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 6 6 - 1 および 6 6 - 2 を合成した。

参考例化合物 6 6 - 1 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メチルニコチンアミド

融点 213-214°C。

20 参考例化合物 6 6 - 2 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メトキシニコチンアミド

融点 219-221°C。

#### 参考例 6 7

参考例 6 6 に準じ、[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフ

エニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンおよび N-メチル-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 67-1~6

5 7-3 を合成した。

参考例化合物 67-1 : N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メチルニコチンアミド

融点 242-243°C。

参考例化合物 67-2 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N,6-ジメチルニコチンアミド

融点 176-177°C。

参考例化合物 67-3 : N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メトキシニコチンアミド

融点 191-192°C。

#### 15 参考例 68

参考例 35 に準じ、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンの代わりに、4-[4-(3-ブロモフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(4-メチルフェニル



)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-(2-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-ピリジルアミンおよび 4-[2-エチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 68-1~68-10 を合成した。

- 5 参考例化合物 68-1 : N-[4-[4-(3-プロモフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 97-99°C。

参考例化合物 68-2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

- 10 融点 111-112°C。

参考例化合物 68-3 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 99-101°C。

参考例化合物 68-4 : N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

- 15 融点 92-93°C。

融点 92-93°C。

参考例化合物 68-5 : N-[4-[2-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 114-115°C。

- 20 参考例化合物 68-6 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 135-136°C。

参考例化合物 68-7 : N-[4-[2-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 178-179°C。

参考例化合物 68-8 : N-[4-[2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 128-129°C。

- 5 参考例化合物 68-9 : N-[4-(2-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 162-163°C。

参考例化合物 68-10 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

- 10 融点 128-129°C。

#### 参考例 69

参考例 36 に準じ、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルの代わりに、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンおよび 4-[2-エチル-4-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 69-1~69-5 を合成した。

- 20 参考例化合物 69-1 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 132-133°C。

参考例化合物 69-2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 134-135°C。

参考例化合物 69-3 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 103-104°C。

5. 参考例化合物 69-4 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 187-188°C。

参考例化合物 69-5 : N-[4-[2-エチル-4-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

- 10 融点 187-188°C。

参考例 70

参考例 69 に準じ、プロピオニルクロリドの代わりに、アセチルクロリド、ベンゾイルクロリドおよびピバロイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 70-1~70-5 を合成した。

- 15 参考例化合物 70-1 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 149-150°C。

参考例化合物 70-2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

- 20 融点 144-145°C。

参考例化合物 70-3 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 207-208°C。

参考例化合物 70-4 : N-[4-[2-エチル-4-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イ

ル]-2-ピリジル]ベンズアミド

融点 116-117°C。

参考例化合物 7 0 - 5 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ピバロアミド

5 融点 119-120°C。

参考例 7 1

N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

10 N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド(0.30 g, 0.66 mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に 70% $\gamma$ -クロロ過安息香酸(0.34 g, 1.4 mmol)を加えて室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテル  
15 で洗浄して表題化合物 0.18 g(収率 55 %)を得た。

融点 216-217°C。

参考例 7 2

参考例 7 1 に準じ、N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミドの代わりに、N-[4-[4-(3-  
20 クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミドを用いて、下記の参考例化合物 7 2 を合成した。

参考例化合物 7 2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 224-225°C。

## 参考例 7 3

4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-5-[2-(フェニルメチルチオ)-4-ピリジル]-1,3-  
チアゾール

- 水素化ナトリウム(0.24 g, 6.0 mmol)をヘキサンで 2 回洗浄した後、N,N-ジメ  
5 チルホルムアミド(10 mL)に懸濁した。その懸濁液にフェニルメチルチオール(0.  
58 mL, 4.9 mmol)を 0°Cで加え、同温で 1 時間かき混ぜた。得られた溶液に 4-(  
3-クロロフェニル)-2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール(0.78  
g, 2.5 mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(6 mL)溶液を同温で加え、さらに室  
温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 8N-水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を加え、  
10 、イソプロピルエーテルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液お  
よび飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1)で精製し、表題化合物 0.56 g(収  
率 54 %)を得た。

油状物

- 15  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.44 (3H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.07 (2H, q,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 4.39 (2  
H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 7.10-7.11 (1H, m), 7.18-7.41 (8H, m), 7.58-7.6  
0 (1H, m), 8.34-8.37 (1H, m).

## 参考例 7 4

- N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チア  
20 ソール-2-イル]-N'-フェニルウレア

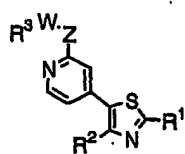
[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアソ  
ール-2-イル]アミン(0.43 g, 1.2 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)溶  
液に、イソシアン酸フェニル(0.19 mL, 1.8 mmol)を加え、80°Cで 1 時間かき混  
ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で精製した。得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶して表題化合物 0.23 g(収率 39 %)を得た。

融点 198-199°C。

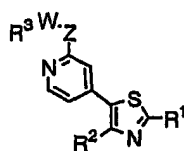
- 5 参考例 62～74で製造した化合物を表3～表5に示す。

表 3



参考例化合物	R <sup>3</sup>	W	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 / °C
62		-	-NH-	-NHMe		170-172
63		-	-NH-	-NHMe		211-212
64-1		-	-NH-	-NH <sub>2</sub>		194-195
64-2		-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		110-112
64-3		-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		106-107
65-1		-	-NH-			215-216
65-2		-	-NH-			201-203
65-3		-	-NH-			150-151
65-4		-	-NH-			135-136
66-1		-	-NH-			213-214
66-2		-	-NH-			219-221
67-1		-	-NH-			242-243
67-2		-	-NH-			176-177

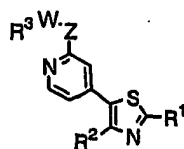
表 4



参考例化合物	R <sup>3</sup>	W	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 / °C
67-3		-	-NH-			191-192
68-1		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		97-99
68-2		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		111-112
68-3		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-Me		99-101
68-4		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		92-93
68-5		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-Me		114-115
68-6		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-H		135-136
68-7		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		178-179
68-8		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		128-129
68-9		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		162-163
68-10		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		128-129
69-1	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		132-133
69-2	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-	-Me		134-135



表 5



参考例化合物	R <sup>3</sup>	W	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 / °C
69-3	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		103-104
69-4	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-			187-188
69-5	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		187-188
70-1	-Me	-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		149-150
70-2	-Me	-CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		144-145
70-3	-Me	-CO-	-NH-			207-208
70-4		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		116-117
70-5		-CO-	-NH-			119-120
71	-Me	-CO-	-NH-			216-217
72	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-			224-225
73		-CH <sub>2</sub> -	-S-	-CH <sub>2</sub> Me		油状物
74		-	-NH-	-NHCONH-		198-199

## 参考例 7 5

エチル 2-アセチル-3-(ジメチルアミノ)アクリレート

- アセト酢酸エチル(79 mL, 0.62 mol)を N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(100 mL, 0.68 mol)に加え、混合物を 1 時間加熱還流した。過剰のアセタールを減圧下で留去し、残渣を減圧下で蒸留して表題化合物 85 g(収率 74%)を得た。

沸点 125-130°C (400Pa)

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 1.33 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.33 (3H, s), 3.04 (6H, br s),  
10 4.23 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.68 (1H, s).

## 参考例 7 6

エチル 2,4-ジメチル-5-ピリミジンカルボキシラート

- アセトアミジン塩酸塩を 10%ナトリウムエトキシドのエタノール溶液(410mL, 0.53mol)に室温に加えた。その後、エチル 2-アセチル-3-(ジメチルアミノ)アクリレート(98g, 0.53mol)を混合物に加え、24 時間加熱還流した。エタノールを減圧下で留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残渣を減圧下で蒸留して表題化合物 73 g(収率 76%)を得た。

沸点 93-98°C (130Pa)

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 1.42 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.75 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.4  
20 1 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 9.05 (1H, s).

## 参考例 7 7

2,4-ジメチル-5-ピリミジンカルボン酸

水酸化カリウム(67g, 1.0 mol)の 95%エタノール溶液(300mL)をエチル 2,4-ジメチル-5-ピリミジンカルボキシラート(73g, 0.40mol)の 95%エタノール溶液(100

mL)に加え、5 時間加熱還流した。エタノールを減圧下で留去し、残渣を水に溶かし濃塩酸で酸性にした。析出した固体をろ取し、水洗し乾燥させ、表題化合物 36 g(収率 58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 2.63 (3H, s), 2.69 (3H, s), 8.97 (1H, s).

5 参考例 7 8

2,4-ジメチルピリミジン

2,4-ジメチル-5-ピリミジンカルボン酸を 160°C で 4 時間加熱した。反応混合物をそのまま常圧下で蒸留し、表題化合物 17 g(収率 49%)を得た。

沸点 152-153°C。

10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 2.50 (3H, s), 2.70 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ).

参考例 7 9

tert-ブチル 4-メチル-2-ピリミジニルカルバマート

ジ(tert-ブチル) ジカルバマート(12mL, 50 mmol)を 4-メチル-2-ピリミジニル  
15 アミン(5.0g, 46 mmol)の tert-ブタノール溶液に 1 時間かけて滴下し、溶液を室温で 14 時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で精製した。イソプロピルエーテル-ヘキサンで結晶化して表題化合物 6.7 g(収率 70%)を得た。

融点 87-88°C。

20 参考例 8 0

1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリミジニル)エテノール

ジイソプロピルアミン(16 mL, 0.12 mol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50°Cに冷却し、かき混ぜながら 1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(73 mL, 0.117 mol)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いて 4-メチルピリ

- ミジン (10 g, 0.11 mol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を  $-30^{\circ}\text{C}$  で滴下した。0.5 時間かき混ぜた後、反応混合物を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン (19 g, 0.11 mol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後  $-78^{\circ}\text{C}$  で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を室温に昇温し
- 5 、水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 7 : 3) で精製した。イソプロピルエーテルで結晶化して表題化合物 11 g (収率 49%) を得た。

融点  $66-67^{\circ}\text{C}$ 。

#### 10 参考例 8 1

参考例 8 0 に準じ、4-メチルピリミジンの代わりに 2,4-ジメチルピリミジンおよび tert-ブチル 4-メチル-2-ピリミジニルカルバマートをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 8 1-1 および 8 1-2 を合成した。

参考例化合物 8 1-1 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリミジニル)エ

#### 15 テノール

融点  $88-89^{\circ}\text{C}$ 。

参考例化合物 8 1-2 : tert-ブチル 4-[2-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)エテニル]-2-ピリミジニルカルバマート

融点  $194-195^{\circ}\text{C}$ 。

#### 20 (実施例 1) JNK 阻害剤 1

(1) 参考例 3 5 化合物	5 0 mg
(2) ラクトース	3 4 mg
(3) トウモロコシ澱粉	1 0 . 6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	2.0mg
計	12.0mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

#### 5 (実施例2) JNK阻害剤2

(1)参考例35化合物	10.0mg
(2)乳糖	60.0mg
(3)コーンスターチ	35.0mg
(4)ゼラチン	3.0mg

10 (5)ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
--------------------	-------

参考例35化合物 10.0mg と乳糖60.0mg およびコーンスターチ35.0mg の混合物を10%ゼラチン水溶液0.03ml (ゼラチンとして3.0mg) を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、

- 15 蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

#### (実施例3) JNK阻害剤3

(1)参考例35化合物	10.0mg
(2)乳糖	70.0mg
20 (3)コーンスターチ	50.0mg
(4)可溶性デンプン	7.0mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	3.0mg

参考例35化合物 10.0mg とステアリン酸マグネシウム3.0mg を可溶性デンプンの水溶液0.07ml (可溶性デンプンとして7.0mg) で顆粒化した後、乾燥し、

乳糖 70.0mg およびコーンスターチ 50.0mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

(実施例 4) JNK 阻害剤 4

(1) 参考例 3 5 化合物 5.0mg

5 (2) 食塩 20.0mg

(3) 蒸留水 全量 2.0ml とする

参考例化合物 3 5 5.0mg および食塩 20.0mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

10 (参考製剤例 1) 併用薬物

(1) ロフェコキシブ 5.0mg

(2) 食塩 20.0mg

(3) 蒸留水 全量 2.0ml とする

ロフェコキシブ 5.0mg および食塩 20.0mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて

15 全量 2.0ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

(参考製剤例 2) 併用薬物

(1) ロフェコキシブ 50mg

(2) ラクトース 34mg

20 (3) トウモロコシ澱粉 10.6mg

(4) トウモロコシ澱粉 (のり状) 5mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 0.4mg

(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム 20mg

計 120mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

(実施例 5) 併用剤

実施例 1 ~ 4 で製造された何れかの製剤と、参考製剤例 1 または 2 の製剤とを組み合わせる。

5 (実施例 6)

[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- 1- (3-メチルフェニル)-2-(4-ピリミジニル)エテノール(3.0 g, 14 mmol) と酢酸ナトリウム(2.32 g, 28.26 mmol) の酢酸溶液(70 mL) に臭素(0.72 mL, 14 mmol) の酢酸溶液(70 mL) を室温で 30 分かけて滴下した。そのまま反応混合物を室温  
10 で 2 時間かき混ぜた。酢酸を減圧下で留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥濃縮した。残渣を N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL) に溶かし、その溶液にチオ尿素(1.1 g, 16 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 14 時間かき混ぜた。炭酸水素ナトリウム水を加え、析出した固体をろ取した。固体を水洗いし、乾燥した。酢酸エチルより再結晶し、  
15 表題化合物 3.4 g(収率 89%)を得た。

融点 241-242°C。

(実施例 7)

- 実施例 6 に準じ、1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリミジニル)エテノールの代わりに 1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリミジニル)エテノールおよび tert-ブチル 4-[2-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)エテニル]-2-ピリミジニル  
20 カルバマートを用いて、下記の実施例化合物 7-1 および 7-2 を合成した。

実施例化合物 7-1 : [4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 185-186°C。

実施例化合物 7-2 : tert-ブチル 4-[2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリミジニルカルバマート

融点 262-264°C。

(実施例 8)

- 5      メチル 4-[[[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]ベンゾアート

メチル 4-クロロホルミルベンゾアート(1.1g, 5.6 mmol)を[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンと 4-ジメチルアミノピリジン(0.14g, 1.1mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(10mL)溶液に加え、70°Cで  
10    14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をろ取した。粗結晶を水洗い後乾燥させた。ピリジンから再結晶させ表題化合物 1.0 g (収率 65%)を得た。

融点 339-341°C。

(実施例 9)

- 15      4-[[[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸

メチル 4-[[[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]ベンゾアート(0.50g, 1.2 mmol)のエタノール(10mL)懸濁液に 2N-水酸化ナトリウム水溶液(1.2 mL)を加え、そのまま室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を 2N-塩酸で酸性とし、析出した固体をろ取した。粗結晶を水洗い後乾燥させ、表題化合物 0.40 g (収率 82%)を得た。

融点 380-381°C。

(実施例 10)

N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-



イル]アセトアミド

[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.50 g, 1.8 mmol)と 4-ジメチルアミノピリジン(0.065g, 0.53 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)溶液に、アセチルクロリド(0.19 mL, 2.7 mmol)を加え、80°Cで 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。生成した結晶を酢酸エチルで再結晶して表題化合物 0.35 g(収率 61%)を得た。

融点 230-231°C。

#### 10 (実施例 11)

N-[5-(2-メチル-4-ピリミジニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア

[5-(2-メチル-4-ピリミジニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.50 g, 1.8 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)溶液に、フェニルイソシアナート(0.29 mL, 2.7 mmol)を加え、80°Cで 2 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。生成した結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して表題化合物 0.55 g(収率 78%)を得た。

融点 141-142°C。

#### 20 (実施例 12)

N-[4-(3-メチルフェニル)-5-[2-(フェニルアセチルアミノ)-4-ピリミジニル]-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルアセトアミド

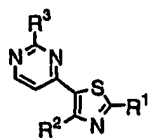
tert-ブチル 4-[2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリミジニルカルバマート(0.50 g, 1.3 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(5

mL)溶液に、フェニルアセチルクロリド(0.52 mL, 3.9 mmol)を加え、80°Cで 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 7 : 3)で精製した 5。得られた油状物をエチルエーテルから結晶化して表題化合物 0.09 g(収率 13%)を得た。

融点 110-113°C。

実施例 6 ~ 12 で製造した化合物を表 6 に示す。

表 6



実施例化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
6	-NH <sub>2</sub>		H-	241-242
7-1	-NH <sub>2</sub>		Me-	185-186
7-2	-NH <sub>2</sub>		-CONH-	262-264
8	-NHCO--CO <sub>2</sub> Me		H-	339-341
9	-NHCO--CO <sub>2</sub> H		H-	380-381
10	-NHCOMe		Me-	230-231
11	-NHCONH-		Me-	141-142
12	-NHCOCH <sub>2</sub> -		-CONH-	110-113

参考例 8 2 ヒト JNK 1 遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒト JNK 1 遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡、QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Derijard, B. らが報告 (Cell, 76, 1025-1037(1994)) している JNK 1 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

JNK 1-U:

5' -ACAACCTCGAGATAACATATGGCTCATCATCATCATCATAGCAGAAGCAAGCGTGACAAC-3'

〔配列番号 1〕

10 JNK 1-L:

5' -TCCCGGGTACCTCACTGCTGCACCTGTGCTAA-3' 〔配列番号 2〕

を用いた PCR 法により行った。

PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いた Hot Start 法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2 mL、2.5 mM dNTP 溶液 3 mL、12.5 mM プライマー溶液各 2.5 mL、25mM MgCl<sub>2</sub> 溶液 2 μL、滅菌蒸留水 8 mL を混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト腎臓 cDNA (1 ng/mL) を 1 mL、10xLA PCR Buffer 3 mL、2.5 mM dNTP 溶液 5 mL、25 mM MgCl<sub>2</sub> 溶液 3 μL、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5 mL、滅菌蒸留水 17.5 mL を混合した。調製した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を 1 個添加し、70°C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95°C で 2 分間処理した。さらに、95°C で 15 秒間、68°C で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72°C で 8 分間処理した。得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、JNK 1 遺伝子を含む 1.2 kb の DNA 断片をゲルから回収した後、制限酵素 KpnI、XhoI 消化し、プラスミド pFASTBAC1 (GIBCO BRL) の 4.8 kb XhoI-KpnI 断片へ挿入したプラスミド pFBJNK1 を作製した。プラスミド pFBJNK1 と BAC-T0-BAC Baculovirus Expression System (GIBCO BRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストック BAC-HJNK1 を調製した。

参考例 8 3 ヒトMKK 7 遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトMKK 7 遺伝子のクローニングは、脾臓 cDNA (東洋紡、QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Foltz, I. N. らが報告 (J. Biol. Chem., 273, 9344-9351(1998)) しているMKK 7 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット MKK 7-U :

5' -ACCAGAATTCATAACATATGGCTCATCATCATCATCATCATGCGGCGTCCTCCCTGGAACAG-3'

〔配列番号 3〕

MKK 7-L :

10 5' -ACCCTCTAGACAAGCAGCTACCTGAAGAAGG-3' 〔配列番号 4〕

を用いたPCR法により行った。

PCR反応はAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いた Hot Start 法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2 mL、2.5 mM dNTP 溶液 3 mL、12.5 mM プライマー溶液各 2.5 mL、25 mM MgCl<sub>2</sub> 溶液 2 mL、滅菌蒸留水 8 mL を混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト脾臓 cDNA (1 ng/mL) を 1 mL、10xLA PCR Buffer 3 mL、2.5 mM dNTP 溶液 5 mL、25mM MgCl<sub>2</sub> 溶液 3 mL、TaKaRa LA Taq DN A polymerase (宝酒造) 0.5 mL、滅菌蒸留水 17.5 mL を混合した。調製した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を 1 個添加し、70°C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95°C で 2 分間処理した。さらに、95°C で 15 秒間、68°C で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72°C で 8 分間処理した。得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、MKK 7 遺伝子を含む 1.3 kb の DNA 断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (ノバジェン) に挿入し、プラスミド pHMKK7 を得た。

25 Wang, Y. らが報告 (J. Biol. Chem., 273, 5423 -5426(1998)) している構成的活性型MKK 7 (271 番目の Ser を Asp、275 番目の Thr を Asp) を作製するためにプライマーセット

CAM 7-U :

5' -GGCCGCCTGGTGGACGACAAAGCCAAGGACCGGAGCGCCGGCTG-3' [配列番号 5]

CAM7-L:

5' -CAGCCGGCGCTCCGGTCCTTGGCTTTGTCTCCACCAGGCGGCC-3' [配列番号 6]

を用いて、QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene) により変

5 異を導入し、pcaMKK7 を得た。

プラスミド pFASTBAC1 (GIBCO BRL) の 4.8 kb EcoRI-XbaI 断片と上記プラスミド  
pcaMKK7 の 1.3 kb EcoRI-XbaI 断片を連結し、プラスミド pFBcaMKK7 を作製した

。

10 プラスミド pFBcaMKK7 と BAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCO BR  
L) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストック BAC-caMKK7 を調製した

。

参考例 8 4 ヒト c-J un 遺伝子のクローニング

ヒト c-J un 遺伝子のクローニングは、骨格筋 cDNA (東洋紡; QUICK-Clone cDNA) を 鋳型とし、Hattori, K. らが報告 (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.

15 , 85, 9148-9152 (1988)) している c-J un 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

c-J un-U: 5' -AAAAGAATTCATGACTGCAAAGATGGAAACGACC-3' [配列番号 7]

c-J un-L: 5' -AAAAGCGCGCTCACAGGCGCTCCAGCTCGGGCGACGC -3' [配列番号  
8]

20 を用いた PCR 法により c-J un の N 末 79 アミノ酸をコードする遺伝子の増幅  
を行った。

PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いた Hot Start 法で行った。  
下層混液として、10xPyrobest PCR Buffer 2 mL、2.5 mM dNTP 溶液 3 mL、12.5 mM  
プライマー溶液各 2.5 mL、滅菌蒸留水 10 mL を混合した。上層混液として  
25 は、鋳型としてヒト骨格筋 cDNA (1 ng/mL) を 1 mL、10xPyrobest PCR Buffer  
3 mL、2.5 mM dNTP 溶液 2 mL、TaKaRa Pyrobest DNA polymerase (宝酒造) 0.5  
mL、滅菌蒸留水 24.5 mL を混合した。調製した下層混液に AmpliWax PCR Gem 1  
00 (宝酒造) を 1 個添加し、70°C で 5 分間、水中で 5 分間処理後、上層混液を加

えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で30秒間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル（1%）電気泳動し、c-Jun遺伝子を含む240bpのDNA断片をゲルから回収した後、制限酵素EcoRI、NotI消化し、プラスミドpGEX6P-1（アマシャム・ファルマシア社）の4.9 kb EcoRI-NotI断片へ挿入したプラスミドpGEXJunを作製した。

#### 参考例85 活性型JNK1の調製

Sf-21細胞を $1 \times 10^6$  cells/mLとなるように10%牛胎児血清を含む100 mL Sf-900 II SFM 培地（GIBCOBRL）に播種した後、27℃で24時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HJNK1とBAC-caMKK7をそれぞれ0.2 mL添加した後、さらに60時間培養した。培養液から遠心分離（3000rpm、10分）により、細胞を分離した後、PBSで細胞を2回洗浄した。細胞を10mL Lysis buffer（25 mM HEPES (pH 7.5)、1% Triton-X、130 mM NaCl、1 mM EDTA、1 mM DTT、25 mM b-glycerophosphate、20 mM leupeptin、1 mM APMSF、1 mM Sodium orthovanadate）に懸濁した後、ホモジナイザー（POLYTRON）で20000rpm、30秒間処理を4回行うことで細胞を破碎した。遠心分離（40000rpm、45分間）して得た上清からAnti-FLAG M2 Affinity Gel（シグマ社）を用いて、活性型JNK1を精製した。

#### 20 参考例86 組換え型c-Junの調製

プラスミドpGEXJunを大腸菌JM109（東洋紡）へ形質転換して得られたアンピシリン耐性株pGEXJun/JM109を作製した。pGEXJun/JM109株を50 mg/mLアンピシリンを含む150 mLのLB培地（10 g/L トリプトン、5 g/L イーストエキストラクト、10g/L 塩化ナトリウム）で一晩、200rpm、37℃で培養した。培養液15 mLを新鮮なLB培地150 mLに添加し、37℃2時間200rpmで培養し、1mM IPTG（和光純薬）を添加してさらに6時間培養した。培養液を8000rpmで10分間遠心して菌体を回収し、PBSで洗浄後、菌体を-80℃で凍結させた。20 mLのLysis buffer（B-PER bacterial protein extraction reagent（ピラス）、Protease inhibitor Co

plete (ベーリンガー)) に懸濁した後、室温 10 分間振盪した。遠心分離 (1400 0rpm、15 分間、4°C) を行い、その上清を Redipack GST Purification Module (アマシャム・ファルマシア社) を用いて GST-cJun 融合蛋白質を精製した。

#### 実験例 1 JNK 1 酵素阻害活性の測定

- 5 50 ng 活性型 JNK 1 と 1 mg c-Jun を含む 37.5 mL 反応溶液 (25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM 酢酸マグネシウム) にジメチルスルホキシドに溶解した供試化合物を 2.5 mL 添加した後、30°C で 5 分間保温した。ATP 溶液 (2.5 mM ATP、0.1 mCi [ $^{32}$ P] ATP) を 10 mL 添加することにより反応を開始した。30°C で 60 分間反応させた後、20% TCA 溶液を 50 mL 添加することで反応を停止した。反応溶液を
- 10 0°C、20 分間放置した後、セルハーベスター (パッカードジャパン) を用いて、GF/C filter (パッカードジャパン) に酸不溶画分をトランスファーし、250 mM リン酸で洗浄した。45°C で 60 分間乾燥させた後、Microscint 0 (パッカードジャパン) を 40 mL 添加し、トップカウント (パッカードジャパン) で放射活性を測定した。 $^{32}$ P の酸不溶画分への取り込みを 50% 阻害するのに必要な供試化合物
- 15 の濃度 ( $IC_{50}$  値) を PRISM2.01 (グラフパッド ソフトウェア社) にて算出した。結果を表 7 に示す。

表 7

20	参考例化合物番号	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)
	29-1	0.033
	32	0.11
	34-1	0.097
	39	0.14
25	40	0.21



実験例2 TNF- $\alpha$ 産生阻害活性の測定

1%非働化牛胎児血清と10 mM HEPES (pH 7.5) を含む RPMI1640 培地 (GIBCO BR L) で培養した THP-1 細胞を 96 ウェルプレートへ  $1 \times 10^5$  cells/well となるように播種した後、DMSO に溶解した供試化合物を 1 ml 添加した。37°C で 1 時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS (和光純薬) を最終濃度 5 mg/ml となるように添加した。37°C で 4 時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、遠心分離により上清を得た。上清中の TNF- $\alpha$  濃度を ELISA キット (ダイアクロン社) により測定した。TNF- $\alpha$  産生を 50% 阻害するのに必要な供試化合物の濃度 ( $IC_{50}$  値) を PRISM2.01 (グラフパッド ソフトウェア社) にて算出した。結果を表8に示す。

表8

参考例化合物番号	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
29-1	0.0020
32	0.10
34-1	0.057
39	0.0059
40	0.015

以上の結果より、本発明の化合物が優れた JNK 阻害作用及び TNF- $\alpha$  産生阻害作用を有することがわかった。

## 産業上の利用可能性

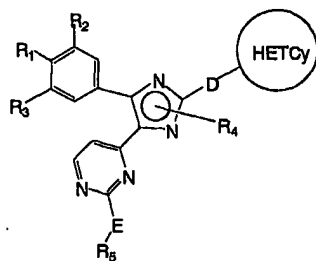
本発明の化合物は、優れた JNK 阻害作用及び TNF- $\alpha$  産生阻害作用を有し、c-Jun 関連疾患の予防・治療剤として用いることができる。

本願発明は、日本で出願された特願 2001-027570 を基礎としており

、それらの内容は本明細書中に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

1. 置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物 (I) (但し、  
一般式：



(A)

[式中、

R<sub>1</sub>は、-F、-Cl、-Br、-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>または-CH<sub>3</sub>であり、

R<sub>2</sub>は、-F、-Cl、-Br、-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>または-CH<sub>3</sub>であり、

R<sub>3</sub>は、-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、

10 -OCH<sub>3</sub>または-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、

R<sub>4</sub>は、-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい-C<sub>1-4</sub>アルキルであり、

R<sub>5</sub>は、-C<sub>1-4</sub>アルキルまたは-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルであり、該-C<sub>1-4</sub>アルキルはフェニルで置換されていてもよく、

Dは、結合手または1~3個の炭素原子を有するアルキル鎖であり、

15 Eは、-NH-または-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>であり、

HETCyは、少なくとも1個のN原子を含み、1~2個の追加のN原子および

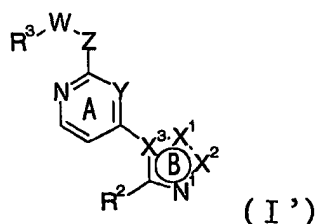
0~1個のOまたはS原子を含んでいてもよく、-C<sub>1-4</sub>アルキルまたは-C

(O)-O-CH<sub>2</sub>フェニルで置換されていてもよい4~10員非芳香族複素環基である]で示される化合物を除く) もしくはその塩またはそのプロドラッグを

20 含有するc-Jun N末端キナーゼ阻害剤。

2. 含窒素芳香族基が4-ピリジル基または4-ピリミジニル基である請求項1記載の剤。

3. アゾール化合物 (I) が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $N^1$ は置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

$X^1$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子、②酸素原子、③硫黄原子または④置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

5  $X^2$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子、②酸素原子、③硫黄原子または④置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

$X^3$ は①炭素原子または②窒素原子を示し、

(1)  $X^1$ が酸素原子または硫黄原子の場合、 $X^2$ は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ $X^3$ は炭素原子で、 $N^1$ は窒素原子を、

10 (2)  $X^1$ が置換基または水素原子を有する窒素原子でかつ $X^3$ が炭素原子の場合、 $X^2$ は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子で、 $N^1$ は窒素原子を、

(3)  $X^1$ および $X^3$ が窒素原子の場合、 $X^2$ は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子で、 $N^1$ は窒素原子を、

(4)  $X^1$ が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ $X^2$ が酸素  
15 原子または硫黄原子の場合、 $X^3$ は炭素原子で、 $N^1$ は窒素原子を、

(5)  $X^1$ が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ $X^3$ が炭素原子の場合、 $N^1$ または $X^2$ のどちらか一方は窒素原子、他方は置換基または水素原子を有する窒素原子を、

(6)  $X^1$ および $X^2$ が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ  
20  $X^3$ が炭素原子の場合、 $N^1$ は置換基または水素原子を有する窒素原子を、

(7)  $X^1$ および $X^2$ が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつ $X^3$ が窒素原子の場合、 $N^1$ は窒素原子を示し、

A環はさらに置換基を有していてもよく、

B環は芳香環を、

25 Yは①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

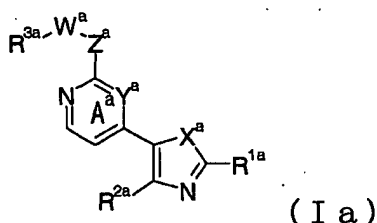
Zは結合手、 $-NR^4-$  ( $R^4$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

Wは結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^2$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

- 5  $R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表される化合物である請求項1記載の剤。

4. 化合物(I')が、N-オキシド化されていてもよい式



- 〔式中、 $X^a$ は①酸素原子、②硫黄原子または③置換基または水素原子を有して
- 10 いてもよい窒素原子を、

$A^a$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$Y^a$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

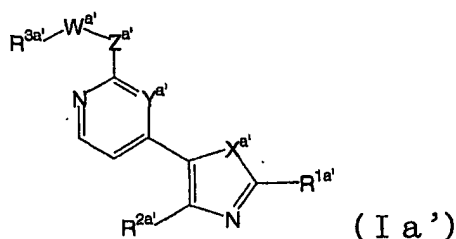
- $Z^a$ は結合手、 $-NR^{4a}-$  ( $R^{4a}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、
- 15  $W^a$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2a}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

- 20  $R^{3a}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表される化合物である請求項3記載の剤。

5. 化合物(I')が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $X^{a'}$  は①酸素原子または②硫黄原子を、

$Y^{a'}$  は炭素原子または窒素原子を、

$Z^{a'}$  は結合手、 $-NR^{4a'}$  ( $R^{4a'}$  は水素原子または置換基を有していても

5 よい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

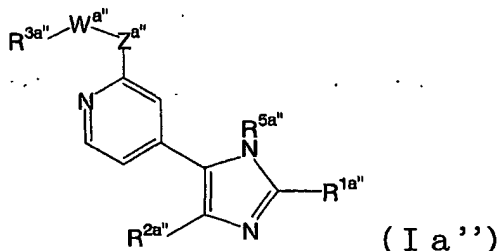
$W^{a'}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1a'}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2a'}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

10  $R^{3a'}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物である請求項3記載の剤。

6. 化合物 (I') が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、

15  $Z^{a''}$  は結合手、 $-NR^{4a''}$  ( $R^{4a''}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^{a''}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

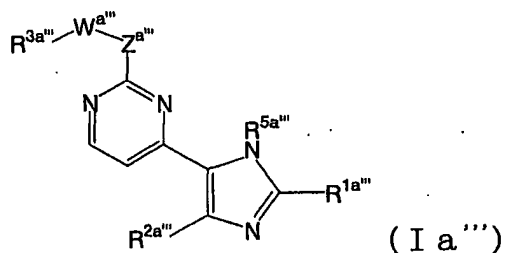
$R^{1a''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

20  $R^{2a''}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3a''}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{5a''}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表される化合物である請求項 3 記載の剤。

5 7. 化合物 (I') が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、

$Z^{a''}$  は結合手、 $-NR^{4a''}-$  ( $R^{4a''}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

10  $W^{a''}$  は結合手または置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基を、

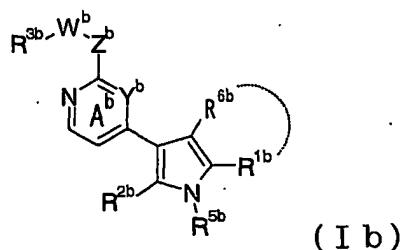
$R^{1a''}$  は水素原子、非芳香族複素環基を含まない置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2a''}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

15  $R^{3a''}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{5a''}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表される化合物である請求項 3 記載の剤。

8. 化合物 (I') が、N-オキシド化されていてもよい式



20

〔式中、 $A^b$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$Y^b$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

$Z^b$ は結合手、 $-NR^{4b}-$  ( $R^{4b}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^b$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1b}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2b}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

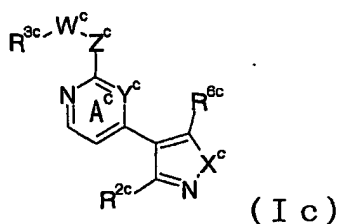
10  $R^{3b}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{5b}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

15  $R^{6b}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を示し、

$R^{1b}$ と $R^{6b}$ は互いに結合して環を形成してもよい。〕で表される化合物である請求項3記載の剤。

9. 化合物 (I') が、N-オキシド化されていてもよい式



20 〔式中、 $A^c$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$X^c$ は①酸素原子、②硫黄原子または③置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

$Y^c$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、



$Z^{\circ}$ は結合手、 $-NR^{4^{\circ}}-$  ( $R^{4^{\circ}}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

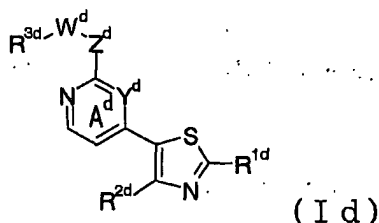
$W^{\circ}$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{2^{\circ}}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

- 5  $R^{3^{\circ}}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{6^{\circ}}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を示す。]で表される化合物である請求項3記載の剤。

- 10 10. 化合物(I')が、N-オキシド化されていてもよい式



[式中、 $A^d$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$Y^d$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

- 15  $Z^d$ は結合手、 $-NR^{4^d}-$  ( $R^{4^d}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

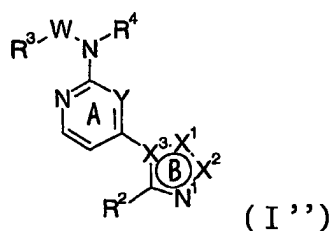
$W^d$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1^d}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

- 20  $R^{2^d}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3^d}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。]で表される化合物である請求項3記載の剤。

11. 化合物(I')が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、N<sup>1</sup>は置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

X<sup>1</sup>は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子、②酸素原子、③硫黄原子または④置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

- 5 X<sup>2</sup>は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子、②酸素原子、③硫黄原子または④置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子を、

X<sup>3</sup>は①炭素原子または②窒素原子を示し、

(1) X<sup>1</sup>が酸素原子または硫黄原子の場合、X<sup>2</sup>は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつX<sup>3</sup>は炭素原子で、N<sup>1</sup>は窒素原子を、

- 10 (2) X<sup>1</sup>が置換基または水素原子を有する窒素原子でかつX<sup>3</sup>が炭素原子の場合、X<sup>2</sup>は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子で、N<sup>1</sup>は窒素原子を、

(3) X<sup>1</sup>およびX<sup>3</sup>が窒素原子の場合、X<sup>2</sup>は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子で、N<sup>1</sup>は窒素原子を、

- (4) X<sup>1</sup>が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつX<sup>2</sup>が酸素原子または硫黄原子の場合、X<sup>3</sup>は炭素原子で、N<sup>1</sup>は窒素原子を、

(5) X<sup>1</sup>が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつX<sup>3</sup>が炭素原子の場合、N<sup>1</sup>またはX<sup>2</sup>のどちらか一方は窒素原子、他方は置換基または水素原子を有する窒素原子を、

- (6) X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつX<sup>3</sup>が炭素原子の場合、N<sup>1</sup>は置換基または水素原子を有する窒素原子を、

(7) X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>が置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子でかつX<sup>3</sup>が窒素原子の場合、N<sup>1</sup>は窒素原子を示し、

A環はさらに置換基を有していてもよく、

B環は芳香環を、

Yは①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、  
Wは結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

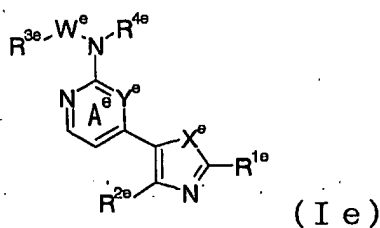
R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、

R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい

5 複素環基を、

R<sup>4</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物である請求項3記載の剤。

12. 化合物(I'')が、N-オキシド化されていてもよい式



10 〔式中、A<sup>e</sup>環はさらに置換基を有していてもよく、

X<sup>e</sup>は①酸素原子、②硫黄原子または③置換基または水素原子を有していてもよい窒素原子、

Y<sup>e</sup>は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

15 W<sup>e</sup>は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

R<sup>1e</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

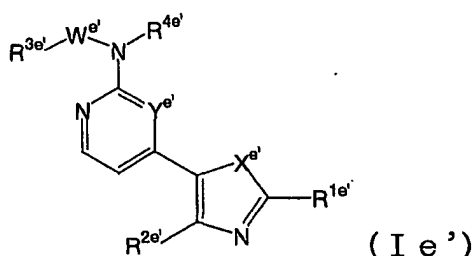
R<sup>2e</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、

R<sup>3e</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい

20 い複素環基を、

R<sup>4e</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物である請求項11記載の剤。

13. 化合物(I'')が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $X^{e'}$  は①酸素原子または②硫黄原子、

$Y^{e'}$  は置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子あるいは窒素原子を、

$W^{e'}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

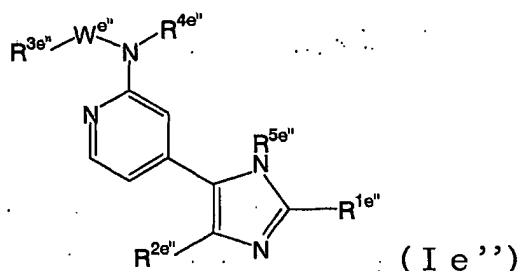
- 5  $R^{1e'}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2e'}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3e'}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

- 10  $R^{4e'}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物である請求項 1.1 記載の剤。

14. 化合物 ( $I''$ ) が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、

- 15  $W^{e''}$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

$R^{1e''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2e''}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

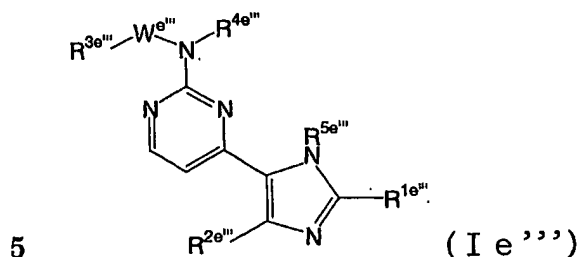
$R^{3e''}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよ

- 20 い複素環基を、

$R^{4e''}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

$R^{5e''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表される化合物である請求項 11 記載の剤。

15. 化合物 (I'') が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、

$W^{e'''}$  は結合手または置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基を、

$R^{1e'''}$  は水素原子、非芳香族複素環基を含まない置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい

10 アミノ基またはアシル基を、

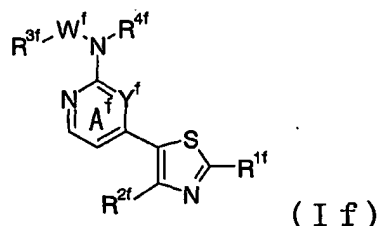
$R^{2e'''}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3e'''}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4e'''}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

15  $R^{5e'''}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表される化合物である請求項 11 記載の剤。

16. 化合物 (I'') が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $A^f$  環はさらに置換基を有していてもよく、

20  $Y^f$  は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子

を、

$W^f$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

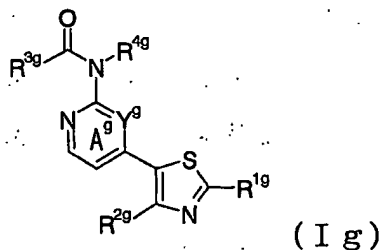
$R^{1f}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

5  $R^{2f}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3f}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4f}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。] で表される化合物である請求項 11 記載の剤。

10 17. 化合物 (I'') が、N-オキシド化されていてもよい式



[式中、A<sup>g</sup>環はさらに置換基を有していてもよく、

Y<sup>g</sup>は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

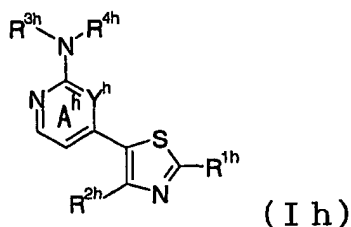
15  $R^{1g}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2g}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3g}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

20  $R^{4g}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。] で表される化合物である請求項 11 記載の剤。

18. 化合物 (I'') が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $A^h$ 環はさらに置換基を有していてもよく、

$Y^h$ は①置換基または水素原子を有していてもよい炭素原子または②窒素原子を、

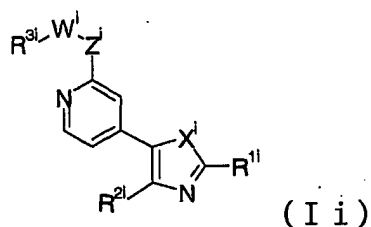
- 5  $R^{1h}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2h}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3h}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

- 10  $R^{4h}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物である請求項11記載の剤。

19. 化合物(I')が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $X^i$ は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

- 15  $Z^i$ は結合手、 $-NR^{4i}-$  ( $R^{4i}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^1$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、

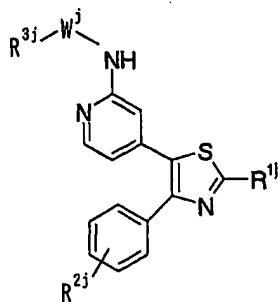
$R^{1i}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

- 20  $R^{2i}$ は、置換基を有していてもよいピリジル基または置換基を有していてもよ

い芳香族炭化水素基を、

$R^{3j}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)で表される化合物である請求項3記載の剤。

20. 化合物(I')が、N-オキシド化されていてもよい式



5

(Ij)

〔式中、W<sup>j</sup>は結合手、置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

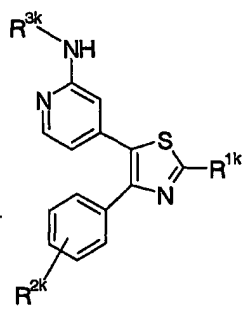
R<sup>1j</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

R<sup>2j</sup>は水素原子または置換基を、

10

R<sup>3j</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)で表される化合物である請求項3記載の剤。

21. 化合物(I')が、N-オキシド化されていてもよい式



(Ik)

〔式中、R<sup>1k</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有し

15

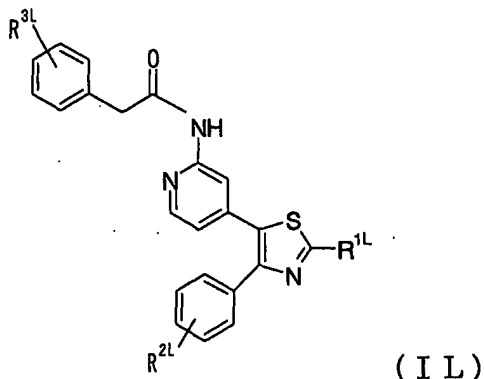
ていてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

R<sup>2k</sup>は水素原子または置換基を、

R<sup>3k</sup>は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)で表される化合物である請求項3記載の剤。



22. 化合物 (I') が、N-オキシド化されていてもよい式



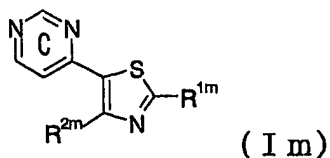
〔式中、 $R^{1L}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、  
5  $R^{2L}$ は水素原子または置換基を、 $R^{3L}$ は水素原子または置換基を示す。〕で表される化合物である請求項3記載の剤。

23. c-Jun 関連疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

24. c-Jun N末端キナーゼ関連疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

- 10 25. 急性膵炎、慢性膵炎、成人呼吸困難症候群、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、重症筋無力症、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、慢性骨髓性白血病、転移黒色腫、カボジ肉腫、消耗性疾患、ハンチントン病、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血、血管  
15 新生緑内障、幼児性血管腫、血管増殖、心肥大、異常免疫応答、発熱、細胞老化またはアポトーシス関連疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

26. N-オキシド化されていてもよい式



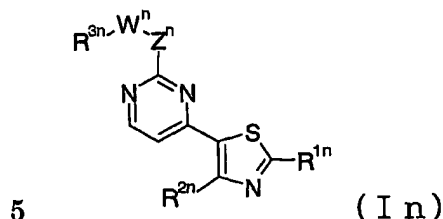
〔式中、C環は置換基を有していてもよい4-ピリミジニル基を、

- 20  $R^{1m}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、 $R^{2m}$ は水素原子または置換基を示す。〕で表される化合物である請求項3記載の剤。

もよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2m}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。] で表される化合物またはその塩。

27. 化合物 (Im) が、N-オキシド化されていてもよい式



[式中、 $Z^n$ は結合手、 $-NR^{4n}-$  ( $R^{4n}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^n$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

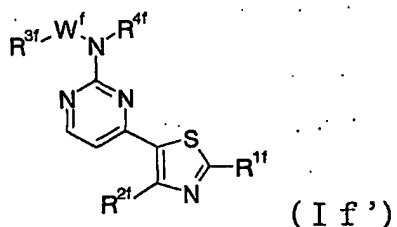
10  $R^{1n}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2n}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3n}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。] で表される請求項26記載の化合物。

28.  $W^n$ および $Z^n$ がともに結合手である請求項27記載の化合物。

15 29. 化合物 (Im) が、N-オキシド化されていてもよい式



[式中、 $W^f$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

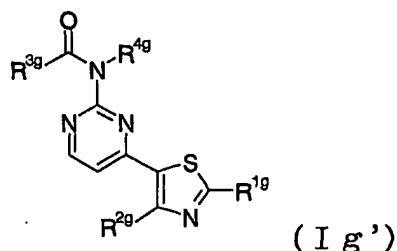
$R^{1f}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

20  $R^{2f}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3f}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4f}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される請求項 26 記載の化合物。

5 30. 化合物 (If') が、N-オキシド化されていてもよい式



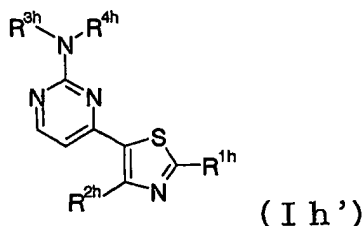
〔式中、 $R^{1g}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2g}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

10  $R^{3g}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4g}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される請求項 29 記載の化合物。

31. 化合物 (If') が、N-オキシド化されていてもよい式

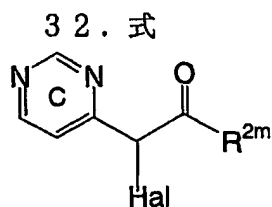


〔式中、 $R^{1h}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2h}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

20  $R^{3h}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

R<sup>4h</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される請求項 29 記載の化合物。



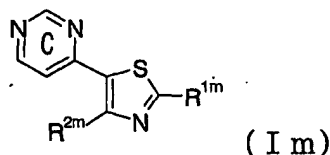
5 〔式中、C環は、置換基を有していてもよい4-ピリミジニル基を、

Halはハロゲンを、

R<sup>2m</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す〕で表される化合物またはその塩と、式R<sup>1m</sup>CSNH<sub>2</sub>〔式中、R<sup>1m</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいア

10 ミノ基またはアシル基を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、

N-オキシド化されていてもよい式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

15 33. 請求項 26 に記載の化合物のプロドラッグ。

34. 請求項 26 に記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬

。

35. 哺乳動物に対して、置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグを有効量投与することを  
20 特徴とする c-Jun N末端キナーゼ阻害方法。

36. 哺乳動物に対して、置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする急性膵炎、慢性膵炎、成人呼吸困難症候群、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性好中球減少症、

血小板減少症、重症筋無力症、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カポジ肉腫、消耗性疾患、ハンチントン病、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血、血管新生緑内障、幼児性血管腫、血管増殖、心肥大、異常免疫応答、発熱、細胞老化またはアポトーシス関連疾患の予防・治療方法。

37. c-Jun N末端キナーゼ阻害剤を製造するための置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

38. 急性膵炎、慢性膵炎、成人呼吸困難症候群、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、重症筋無力症、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カポジ肉腫、消耗性疾患、ハンチントン病、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血、血管新生緑内障、幼児性血管腫、血管増殖、心肥大、異常免疫応答、発熱、細胞老化またはアポトーシス関連疾患の予防・治療剤を製造するための置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

39. 置換基を有する含窒素芳香族基で置換されたアゾール化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグと、①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬、⑥ p38-MAPキナーゼ阻害薬および⑦TNF- $\alpha$ 産生阻害薬から選ばれる1種または2種以上の薬物とを組み合わせる医薬。

40. 急性膵炎、慢性膵炎、成人呼吸困難症候群、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、重症筋無力症、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カポジ肉腫、消耗性疾患、ハンチントン病、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血、血管新生緑内障、幼児性血管腫、血管増殖、心肥大、異常免疫応答、発熱、細胞老化

またはアポトーシス関連疾患の予防・治療剤である請求項 39 の医薬。

41. 哺乳動物に対して、置換基を有する含窒素芳香族基で置換された有効量のアゾール化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグと、①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬、⑥ p 3 8 M A P キナーゼ阻害薬および⑦ T N F -  $\alpha$  産生阻害薬から選ばれる 1 種または 2 種以上の有効量の薬物とを併用して投与することを特徴とする急性膵炎、慢性膵炎、成人呼吸困難症候群、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、重症筋無力症、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カボジ肉腫、消耗性疾患、ハンチントン病、脳卒中における虚血・再灌流に伴う疾患、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血、血管新生緑内障、幼児性血管腫、血管増殖、心肥大、異常免疫応答、発熱、細胞老化またはアポトーシス関連疾患の予防・治療方法。

## SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> JNK Inhibitor

<130> 09439

<150> JP 2001-027570

<151> 2001-2-2

<160> 8

<210> 1

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 1

acaactcgag ataacatatg gctcatcate atcatcatca tagcagaagc aagcgtgaca 60

ac 62

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 2

tcccggtac ctcactgctg cacctgtgct aa 32

<210> 3

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 3

accagaattc ataacatatg gctcatcatc atcatcatca tgcggcgtcc tccctggaac 60

ag 62

<210> 4

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 4

accctctaga caagcagcta cctgaagaag g 31

<210> 5

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 5

ggccgcctgg tggacgacaa agccaaggac eggagcgccg gctg 44

<210> 6

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence



<220>

<223> PCR primer

<400> 6

cagccggcgc tccggtcctt ggctttgtcg tccaccagc ggcc

44

<210> 7

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 7

aaaagaattc atgactgcaa agatggaaac gacc

34

<210> 8

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer

<400> 8

aaaagcggcc gctcacaggc gctccagctc gggcgacgc

39

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00828

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (See extra sheet.)				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) (See extra sheet.)				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS, REGISTRY (STN)				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
E, X	WO, 02/10137, A2 (Signal Pharmaceuticals Inc.), 07 February, 2002 (07.02.02), (Family: none)	1, 2, 23-25, 37-40		
P, X	WO, 01/57022, A2 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), 09 August, 2001 (09.08.01), (Family: none)	1, 2, 23-25, 37-40		
P, X	WO, 01/12621, A1 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), 22 February, 2001 (22.02.01), (Family: none)	1-3, 9, 11, 23-25, 34-40		
X	J. Med. Chem., (1999), 42(12), p.2180-90	1-4, 6, 7, 11, 12, 14, 15, 23-25, 37-40		
P, X	WO, 01/74811, A2 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 11 October, 2001 (11.10.01), (Family: none)	1-5, 10-13, 16-25, 37-40		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td>           * Special categories of cited documents:            "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            "E" earlier document but published on or after the international filing date            "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td>           "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone            "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art            "&amp;" document member of the same patent family         </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 28 March, 2002 (28.03.02)		Date of mailing of the international search report 09 April, 2002 (09.04.02)		
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00828

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO, 01/30778, A1 (Novartis A.G.), 03 May, 2001 (03.05.01), (Family: none)	1-5, 10-13, 16- 29, 31-34, 37-40
X	EP, 1070711, A2 (Sankyo Co., Ltd.), 24 January, 2001 (24.01.01), & NO 2000003734 A & BR 2000004534 A & CN 1295069 A & JP 2001-247564 A	1-3, 8, 11, 23-25, 37-40
X	WO, 00/64894, A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 02 November, 2000 (02.11.00),	1-5, 10-13, 16-25, 37-40
Y	& EP 1180518 A1 & JP 2001-114779 A & NO 2001005156 A	26-34
X	WO, 00/63204, A2 (Novartis A.G.), 26 October, 2000 (26.10.00),	1-7, 11-15, 19, 23-25, 37-40
Y	& BR 2000010598 A & NO 2001004987 A	26-34
X	WO, 00/31063, A1 (G.D.Searle & Co.), 02 June, 2000 (02.06.00),	1-3, 9, 11, 23-25, 37-40
Y	& EP 1144403 A1 & NO 2001002456 A	26-34
X	WO, 99/32121, A1 (Smithkline Beecham Corp.), 01 July, 1999 (01.07.99),	1-4, 5-7, 11, 12, 15, 23-25, 37-40
Y	& AU 9919246 A & EP 1037639 A1 & JP 2001-526230 A & ZA 9811631 A & US 6335340 A	26-34
X	WO, 99/18942, A1 (Imperial College Innovations Ltd.), 22 April, 1999 (22.04.99),	1-4, 6, 9, 11, 12, 14, 15, 23-25, 37-40
Y	& AU 9894493 A & EP 1021173 A1 & JP 2001-519381 A	26-34
X	WO, 98/56788, A1 (Rhone-Poulenc Rorer Ltd.), 17 December, 1998 (17.12.98),	1-5, 7, 11, 12, 15, 23-25, 37-40
Y	& AU 9879259 A & ZA 9805148 A & EP 988301 A1 & BR 9810007 A & JP 2002-503245 A & NO 9906120 A	26-34
X	WO, 98/52940, A1 (G.D.Sealre and Co.), 26 November, 1998 (26.11.98),	1-3, 9, 11, 23-25, 37-40
Y	& AU 9875883 A & ZA 9804358 A & EP 1000055 A1 & BR 9809147 A & JP 2002-508754 A & NO 9905695 A	26-34
X	US, 5792778, A (Merck and Co., Inc.), 11 August, 1998 (11.08.98), (Family: none)	1-3, 8, 11, 23-25, 37-40
Y		26-34
X	WO, 97/47618, A1 (Merck and Co., Inc.), 18 December, 1997 (18.12.97), (Family: none)	1-5, 7, 11, 12, 15, 23-25, 37-40
Y		26-34

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00828

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 97/35856, A1 (Smithkline Beecham Corp.), 02 October, 1997 (02.10.97), & EP 889888 A1 & JP 2000-507558 A	1-4, 6, 7, 11, 12, 14, 15, 23-25, 37-40
Y	& US 6096739 A	26-34
X	WO, 97/05877, A1 (Merck and Co., Inc.), 20 February, 1997 (20.02.97), & CA 2228136 A & AU 9667689 A	1-3, 8, 11, 23-25, 37-40
Y	& EP 863757 A1 & JP 11-510510 A	26-34

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00828

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35, 36, 41  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 35, 36, and 41 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00828

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 4545, 506, A61P43/00,  
1/18, 11/00, 17/00, 1/04, 7/00, 7/04, 21/04, 35/00,  
A61P35/02, 25/14, 9/10, 13/12, 27/06, 9/04, 37/06, 29/00  
(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 4545, 506, A61P43/00,  
1/18, 11/00, 17/00, 1/04, 7/00, 7/04, 21/04, 35/00,  
A61P35/02, 25/14, 9/10, 13/12, 27/06, 9/04, 37/06, 29/00  
Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 4545, 506, A61P43/00, 1/18, 11/00, 17/00, 1/04, 7/00, 7/04, 21/04, 35/00, A61P35/02, 25/14, 9/10, 13/12, 27/06, 9/04, 37/06, 29/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 4545, 506, A61P43/00, 1/18, 11/00, 17/00, 1/04, 7/00, 7/04, 21/04, 35/00, A61P35/02, 25/14, 9/10, 13/12, 27/06, 9/04, 37/06, 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EX	WO 02/10137 A2 (SIGNAL PHARMCEUTICALS INC.) 2002. 02. 07 (ファミリーなし)	1, 2, 23-25, 37-40
PX	WO 01/57022 A2 (VERTEX PHARMCEUTICALS INCORPORATED) 2001. 08. 09 (ファミリーなし)	1, 2, 23-25, 37-40
PX	WO 01/12621 A1 (VERTEX PHARMCEUTICALS INCORPORATED) 2001. 02. 22 (ファミリーなし)	1-3, 9, 11, 23-25, 34-40

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 03. 02

国際調査報告の発送日

09.04.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J. Med. Chem. , (1999), 42(12), p. 2180-90	1-4, 6, 7, 11, 1 2, 14, 15, 23-2 5, 37-40
PX	WO 01/74811 A2(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 2001. 10. 11 (ファミリーなし)	1-5, 10-13, 16 -25, 37-40
PX	WO 01/30778 A1(NOVARTIS A.G.) 2001. 05. 03 (ファミリーなし)	1-5, 10-13, 16 -29, 31-34, 37 -40
X	EP 1070711 A2(SANKYO CO., LTD.) 2001. 01. 24 & NO 2000003734 A & BR 2000004534 A & CN 1295069 A & JP 2001-247564 A	1-3, 8, 11, 23- 25, 37-40
X	WO 00/64894 A1(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 2000. 11. 02 & EP 1180518 A1 & JP 2001-114779 A & NO 2001005156 A	1-5, 10-13, 16 -25, 37-40
Y		26-34
X	WO 00/63204 A2(NOVARTIS A.G.) 2000. 10. 26 & BR 2000010598 A & NO 2001004987 A	1-7, 11-15, 1 9, 23-25, 37-4 0
Y		26-34
X	WO 00/31063 A1(G.D. SEARLE & CO.) 2000. 06. 02 & EP 1144403 A1 & NO 2001002456 A	1-3, 9, 11, 23- 25, 37-40
Y		26-34
X	WO 99/32121 A1(SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 1999. 07. 01 & AU 9919246 A & EP 1037639 A1 & JP 2001-526230 A & ZA 9811631 A & US 6335340 A	1-4, 5-7, 11, 1 2, 15, 23-25, 3 7-40
Y		26-34
X	WO 99/18942 A1(IMPERIAL COLLEGE INNOVATIONS LTD.) 1999. 04. 22 & AU 9894493 A & EP 1021173 A1 & JP 2001-519381 A	1-4, 6, 9, 11, 1 2, 14, 15, 23-2 5, 37-40
Y		26-34
X	WO 98/56788 A1(RHONE-POULENC RORER LIMITED.) 1998. 12. 17 & AU 9879259 A & ZA 9805148 A & EP 988301 A1 & BR 9810007 A & JP 2002-503245 A & NO 9906120 A	1-5, 7, 11, 12, 15, 23-25, 37- 40
Y		26-34



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 98/52940 A1 (G. D. SEALRE AND CO.) 1998. 11. 26 & AU 9875883 A & ZA 9804358 A & EP 1000055 A1 & BR 9809147 A & JP 2002-508754 A & NO 9905695 A	1-3, 9, 11, 23- 25, 37-40 26-34
X Y	US 5792778 A (MERCK AND CO., INC.) 1998. 08. 11 (ファミリーな し)	1-3, 8, 11, 23- 25, 37-40 26-34
X Y	WO 97/47618 A1 (MERCK AND CO., INC.) 1997. 12. 18 (ファミリーな し)	1-5, 7, 11, 12, 15, 23-25, 37- 40 26-34
X Y	WO 97/35856 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 1997. 10. 02 & EP 889888 A1 & JP 2000-507558 A & US 6096739 A	1-4, 6, 7, 11, 1 2, 14, 15, 23-2 5, 37-40 26-34
X Y	WO 97/05877 A1 (MERCK AND CO., INC.) 1997. 02. 20 & CA 2228136 A & AU 9667689 A & EP 863757 A1 & JP 11-510510 A	1-3, 8, 11, 23- 25, 37-40 26-34

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 35, 36, 41 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲35, 36, 41に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。